CAHIERS DES ECN

Collection sous la direction de G. Perlemuter, D. Montani, L. Perlemuter

Cancérologie

Y. Loriot, P. Mordant





ECN +++

- Le cours synthétique
- Les sujets tombés depuis 15 ans
- Les liens transversaux
- Les zéros aux questions
- Les fiches *Dernier tour*



Cancérologie

Chez le même éditeur

Dans la même collection : *Cahiers des ECN*
Cardiologie, par M. Gautier, D. Rosenbaum. 2010, 608 pages.
Chirurgie digestive. Chirurgie orthopédique, par I. Dagher, E. Dagher. 2007, 128 pages.
Dermatologie, 2e édition, par M. Bergis. 2011, 304 pages.
Endocrinologie. Diabétologie. Nutrition, par C. Buffet et C. Vatier. 2010, 464 pages.
Gériatrie, 2e édition, par S. Moulias, O. Guérin, V. Peigne. 2011, 160 pages.
Gynécologie – Obstétrique, par A.-C. Donnadieu, C. Firtion. 2006, 416 pages.
Hématologie, 2e édition, par L. Karlin, T. Coman. 2011, 352 pages.
Hépato-gastro-entérologie, par K. Aziz, D. Bonnet, J.-M. Péron. 2009, 496 pages.
Maladies infectieuses et transmissibles, 2e édition, par L. Epelboin, J. Macey. 2011, 496 pages.
Médecine légale. Médecine du travail. Pharmacologie, par M. Coffy, M. Bardou, F. Goirand, Ph. Lirussi. 2007, 272 pages.
Néphrologie, par P. Housset, A. Lévy et C. Estournet. 2010, 304 pages.
Neurologie, 2e édition, par A. Bertrand, S. Epelbaum. 2009, 464 pages.
Ophtalmologie, par N. Pogorzalek, M. Labetoulle. 2008, 168 pages.
ORL-Stomatologie, par B. Théoleyre. 2009, 208 pages.
Pédiatrie, par C. Adam, E. Ecochard, S. Allali, K. Bouchireb, A. Cuinet, C. Piquard, coordonné par V. Gajdos. 2009, 640 pages.
Pneumologie, 2e édition, par D. Montani, C. Tcherakian. 2009, 408 pages.
Psychiatrie – Pédopsychiatrie, par J. Thuile, F. Rouillon. 2008, 368 pages.
Santé publique, 2e édition, par J. Rongère, M.-P. Tavolacci. 2009, 240 pages.
Urgences. Réanimation. Anesthésie, 2e édition, par D. Osman, M.-P. Bonnet, K. Bouferrache, J. Josserand. 2010, 352 pages.
Urologie, 2e édition, par l'Association Française d'Urologie (AFU) et l'Association Française des Urologues en Formation (AFUF). 2010, 296 pages.

Dans la collection *Abrégés Connaissances et Pratique*
Cancérologie clinique, par N. Daly-Schveitzer. 2008, 456 pages.

Autres ouvrages :
Guide de thérapeutique, 6e édition, par L. Perlemuter, G. Perlemuter. 2010, 2272 pages.
Guide de thérapeutique – version **e-book**, par L. Perlemuter, G. Perlemuter. Document téléchargeable sur le site : www.masson.fr

Collection *Cahiers des ECN* dirigée par

Gabriel Perlemuter
Professeur des universités
Praticien hospitalier
Service d'hépato-gastro-entérologie
Hôpital Antoine-Béclère
Faculté de médecine
Paris-Sud 11

David Montani
Chef de clinique
des universités
Assistant hospitalier
Service de pneumologie
Hôpital Antoine-Béclère
Faculté de médecine
Paris-Sud 11

Léon Perlemuter
Professeur des universités
Ancien chef de service
Endocrinologie,
diabétologie, nutrition
CHU Henri-Mondor, Créteil
Faculté de médecine
Paris 12

Cancérologie

Yohann Loriot
Chef de clinique
Service d'oncologie médicale
Institut Gustave Roussy, Villejuif

Pierre Mordant
Chef de clinique
Service de chirurgie thoracique
Hôpital Bichat, Paris



ELSEVIER
MASSON



Ce logo a pour objet d'alerter le lecteur sur la menace que représente pour l'avenir de l'écrit, tout particulièrement dans le domaine universitaire, le développement massif du « photo-copillage ». Cette pratique qui s'est généralisée, notamment dans les établissements d'enseignement, provoque une baisse brutale des achats de livres, au point que la possibilité même pour les auteurs de créer des œuvres nouvelles et de les faire éditer correctement est aujourd'hui menacée.
Nous rappelons donc que la reproduction et la vente sans autorisation, ainsi que le recel, sont passibles de poursuites. Les demandes d'autorisation de photocopier doivent être adressées à l'éditeur ou au Centre français d'exploitation du droit de copie : 20, rue des Grands-Augustins, 75006 Paris. Tél. 01 44 07 47 70.

Tous droits de traduction, d'adaptation et de reproduction par tous procédés, réservés pour tous pays.

Toute reproduction ou représentation intégrale ou partielle, par quelque procédé que ce soit, des pages publiées dans le présent ouvrage, faite sans l'autorisation de l'éditeur est illicite et constitue une contrefaçon. Seules sont autorisées, d'une part, les reproductions strictement réservées à l'usage privé du copiste et non destinées à une utilisation collective et, d'autre part, les courtes citations justifiées par le caractère scientifique ou d'information de l'œuvre dans laquelle elles sont incorporées (art. L. 122-4, L. 122-5 et L. 335-2 du Code de la propriété intellectuelle).

© 2011, Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés

ISBN : 978-2-294-70375-1

Elsevier Masson SAS, 62, rue Camille-Desmoulins, 92442 Issy-les-Moulineaux cedex
www.elsevier-masson.fr

Table des matières

This page intentionally left blank

Abréviations de l’ouvrage

AANS	antiandrogènes non stéroïdiens
ADH	hormone antidiurétique
ADK	adénocarcinome
AEG	altération de l’état général
AFP	alpha-fœtoprotéine
AG	anesthésie générale
APC	*adenomatous polyposis coli*
ASP	abdomen sans préparation
BEP	bléomycine, étoposide et cisplatine
BPTM	bucco-pharyngectomie par voie transmandibulaire
BRCA	*breast cancer*
CBPNPC	cancers broncho-pulmonaires non à petites cellules
CECOS	Centre d’études et de conservation des ovocytes et du sperme
CHC	carcinome hépatocellulaire
CIN	néoplasie cervicale intra-épithéliale
CIS	cancer *in situ*
CMU	couverture médicale universelle
CPC	cancer à petites cellules
DHT	dihydrotestostérone
DNET	tumeur neuroépithéliale dysembryoplasique
DPC	duodéno-pancréatectomie céphalique
DPT	duodéno-pancréatectomie totale
EA	*early antigen*
ECL	*enterochromaffin-like*
EGFR	*epidermal growth factor receptor*
EPO	érythropoïétine
EVA	échelle visuelle analogique
FCU	frottis cervico-utérin
FDG	fluoro-désoxyglucose
FFCD	Fédération francophone de la cancérologie digestive
FIGO	Fédération internationale de gynécologie obstétrique
FOGD	fibroscopie œsogastroduodénale
GGT	gamma-glutamyl-transférase
GIST	*gastro-intestinal stromal tumor*
GJ	gastrinémie à jeun
HAS	Haute Autorité de Santé
HNF	hyperplasie nodulaire focale
HNPCC	*hereditary non polyposis colorectal cancer*
HPV	*Human papillomavirus*
HSV	*Herpes simplex virus*
HTA	hypertension artérielle
HTIC	hypertension intracrânienne
HVA	acide homovanilique
IM	intramusculaire
IMRT	*intensity-modulated radiation therapy*
INCA	Institut national du cancer
IRA	insuffisance respiratoire aiguë
LIN	*lobular intraepithelial neoplasia*
LP	liberation prolongée
MDRD	*modification of the diet in renal disease*
MGMT	méthyl-guanine méthyl transférase
MIBG	méta-iodo-benzyl-guanidine
NASH	stéatohépatite non alcoolique
NEM	néoplasie endocrinienne multiple
NSE	*neurone-specific enolase*

PA	pression artérielle
PAF	polypose adénomateuse familiale
PAL	phosphatase alcaline leucocytaire
PAD	pression artérielle diastolique
PAS	pression artérielle systolique
PCR	*polymerase chain reaction*
PLT	pharyngo-laryngectomie totale
PNET	tumeurs neurectodermiques primitives
PNN	polynucléaires neutrophiles
PO	*per os*
PPS	programme personnalisé de soins
PSA	*prostatic specific antigen*
PTEN	*phosphatase and tensin homolog*
PTHrp	*parathyroid hormone-related protein*
RCP	réunion de concertation pluridisciplinaire
RPPS	répertoire partagé des professions de santé
RT-PCR	*reverse transcriptase PCR*
SCC	*squamous cell carcinoma*
SFD	Société française de dermatologie
SIADH	syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique
SNC	système nerveux central
SNP	*single-nucleotide polymorphisms*
SOR	standards, options et recommandations
SSM	*superficial spreading melanoma*
SZE	syndrome de Zollinger-Ellison
TD	dose de tolérance
THS	traitement hormono-substitutif
TOGD	transit œsogastroduodénal
TR	toucher rectal
TSC	tumeurs du stroma et des cordons sexuels
UCNT	*undifferentiated carcinoma of the nasopharyngeal tract*
UICC	Union internationale contre le cancer
UV	ultraviolets
UVA	ultraviolets A
UVB	ultraviolets B
VADS	voies aérodigestives supérieures
VCA	*viral capside antigen*
VEGF	*vascular endothelial growth factor*
VEGFR	*vascular endothelial growth factor receptor*
VHB	virus de l'hépatite B
VHC	virus de l'hépatite C
VHL	von Hippel-Lindau
VIP	*vasoactive intestinal polypeptide*
VMA	acide vanylmandélique
VPN	valeur prédictive négative
VPP	valeur prédictive positive
ZC	zone centrale
ZP	zone périphérique
ZT	zone de transition

ITEM 1

La relation médecin-malade. L'annonce d'une maladie grave. La formation du patient atteint de maladie chronique. La personnalisation de la prise en charge médicale

	Tour 1	Tour 2	Tour 3	Dernier tour
Date				

OBJECTIFS

- Expliquer les bases de la communication avec le malade.
- Établir avec le patient une relation empathique, dans le respect de sa personnalité et de ses désirs.
- Se comporter de façon appropriée lors de l'annonce d'un diagnostic de maladie grave, d'un handicap ou d'un décès.
- Élaborer un projet pédagogique individualisé pour l'éducation d'un malade porteur d'une maladie chronique en tenant compte de sa culture, de ses croyances.

LIENS TRANSVERSAUX

ITEM 49 Évaluation clinique et fonctionnelle d'un handicap moteur, cognitif ou sensoriel.

ITEM 49 Deuil normal et pathologique.

ITEM 141 Traitement des cancers : chirurgie, radiothérapie, chimiothérapie, hormonothérapie. La décision thérapeutique multidisciplinaire et l'information du malade.

ITEM 142 Prise en charge et accompagnement d'un malade cancéreux à tous les stades de la maladie. Traitements symptomatiques. Modalités de surveillance. Problèmes psychologiques, éthiques et sociaux.



Sujets tombés aux ECN : 2007

- 2007 : Une femme de 58 ans consulte pour une asthénie et une dyspnée d'effort apparues depuis plusieurs mois. Mariée, mère de 2 enfants âgés de 28 et 38 ans, elle est boulangère. Elle est ménopausée depuis l'âge de 50 ans. Elle pèse 76 kg et mesure 1,60 m (poids stable). Elle est tabagique à 40 paquets-année et se plaint d'une toux matinale depuis 3 ans. L'examen cardiovasculaire est normal. L'examen pulmonaire trouve une discrète diminution du murmure vésiculaire et quelques râles sous-crépitants des bases. L'examen de l'abdomen est normal. Les touchers pelviens sont normaux. L'échographie cardiaque ne met en évidence aucune anomalie. La radiographie thoracique est sans anomalie notable. Le ionogramme sanguin, les explorations biologiques hépatiques sont normaux. L'hémogramme trouve 8 000 globules blancs/mm^3 avec 73 % de polynucléaires neutrophiles, 20 % de lymphocytes, 5 % de monocytes, 2 % d'éosinophiles et 170 000 plaquettes/mm^3. L'hémoglobine est à 9 g/dL, le VGM à 72 μ^3, les réticulocytes à 70 000/mm^3. La CRP est à 5 mg/L.
    1) Discutez l'origine de la dyspnée d'effort chez cette malade.
    2) Interprétez les examens biologiques qualifiant l'anémie.
    3) Devant ce type d'anémie, quels sont les signes ou symptômes que vous recherchez à l'interrogatoire à visée étiologique ?
    4) On s'est orienté vers une origine digestive et on veut réaliser des investigations complémentaires. Expliquez le but et le déroulement de ces examens. Quelles sont les informations à donner et les précautions à prendre avant leur réalisation ?
    5) Il a été retrouvé une masse unique bourgeonnante friable, saignant au contact du fibroscope, à 2 cm en amont du bas-fond cæcal. La biopsie de cette masse est en faveur d'un cancer. Quelle est la forme histologique la plus fréquemment retrouvée ?
    6) Devant ce cancer, quel bilan initial d'extension proposez-vous ? Justifiez votre réponse.
    7) Comment annoncez-vous le diagnostic à la patiente et quelles informations lui donnez-vous ?
    8) Une hémicolectomie droite avec rétablissement de continuité a été réalisée. De quels éléments avez-vous besoin pour discuter d'un éventuel traitement adjuvant lors de la concertation multidisciplinaire ?

CONSENSUS 

- Pour une politique nationale d'éducation thérapeutique du patient. Rapport du ministère de la Santé, de la Jeunesse, des Sports et de la Vie associative, septembre 2008. http://lesrapports.ladocumentationfrancaise.fr/BRP/084000578/0000.pdf
- Éducation thérapeutique du patient. Définition, finalités et organisation. HAS, juin 2007 http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/etp_-_definition_finalites_-_recommandations_juin_2007.pdf
- Dispositif d'annonce. Mesure 40 du plan Cancer. Ministère de la Santé, 16 janvier 2003. http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/plaquette_cancer.pdf
- Annoncer une mauvaise nouvelle. HAS, mai 2008. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2008-10/fiche_methode_annoncer_une_mauvaise_nouvelle_v1.pdf

POUR COMPRENDRE…

- Une maladie grave est une maladie qui menace le pronostic vital (cancer, mucoviscidose) ou le pronostic fonctionnel (paraplégie traumatique) d'un patient.
- Tout médecin peut être amené à annoncer une maladie grave.
- L'annonce d'une maladie grave peut entraîner des réactions psychologiques violentes chez le patient.
- L'annonce d'une maladie grave doit respecter plusieurs règles pour atténuer l'impact de cette annonce.

- Le nombre de patients atteints d'une maladie chronique ne fait qu'augmenter avec le progrès des soins.
- Le traitement d'une maladie chronique doit comporter la formation du patient pour le rendre plus autonome avec l'objectif de disposer d'une qualité de vie acceptable.

I. ANNONCE D'UNE MALADIE GRAVE

A. Le dispositif d'annonce en cancérologie ITEM 141

- L'annonce du diagnostic d'un cancer ou d'une rechute doit s'effectuer selon les recommandations du Plan Cancer.
- L'annonce d'un cancer doit s'inscrire dans le cadre du dispositif d'annonce défini dans la circulaire n° DHOS/SDO/2005/101 du 22 février 2005 relative à l'organisation des soins en cancérologie et explicité dans les recommandations nationales pour la mise en œuvre du dispositif d'annonce du cancer dans les établissements de santé (INCA et Ligue nationale contre le cancer).
- L'objectif est d'offrir aux patients les meilleures conditions d'information, d'écoute et de soutien.
- Ce dispositif s'articule autour de quatre temps :
  - un temps médical, sous forme d'une ou plusieurs consultations, comprenant l'annonce du diagnostic et de la proposition de stratégie thérapeutique définie lors de la réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP). Cette proposition de traitement sera expliquée et proposée au patient, puis lui sera remise sous forme d'un programme personnalisé de soins (PPS) ; O
  - un temps d'accompagnement soignant qui vise, entre autres, à soutenir le patient, l'informer, repérer ses besoins, l'orienter vers des associations de patients ; O
  - l'accès à une équipe impliquée dans les soins de support ; O
  - un temps d'articulation entre les équipes de soins impliquées (hospitalières et libérales). O
- Le but de ce dispositif d'annonce est de réaliser un accompagnement approprié du patient et de ses proches afin de leur permettre d'assumer l'annonce de la gravité de la maladie ITEM 70.
- L'autre objectif de ce dispositif d'annonce est d'assurer une liaison et une coordination optimale entre les différents professionnels concernés.
- La mise en place de cette coordination doit être très précoce, en particulier pour l'annonce du diagnostic et lors de la demande d'exonération du ticket modérateur faite par le médecin traitant.

B. Les règles générales de l'annonce d'une maladie grave

- L'annonce doit être réalisée dans un endroit calme et isolé. O
- Le médecin qui la réalise est formé aux techniques de communication et à la psycho-oncologie.
- Elle est programmée selon le choix du patient, de préférence en début de journée, en évitant si possible le vendredi.

- Le médecin doit dégager du temps pour l'annonce en évitant d'être dérangé.
- Le médecin doit proposer au patient d'être accompagné par un de ses proches s'il le souhaite, par un membre de la famille ou la personne de confiance.
- L'annonce par le médecin doit prendre en compte les caractéristiques de chaque patient :
  - sociale : entourage familial, mode de vie, environnement professionnel, niveau socio-économique, niveau intellectuel ;
  - religieuse ;
  - affective et psychiatrique : mécanismes de défense évidents, traits de personnalité.
- 0 L'annonce elle-même s'effectue sur un mode empathique, en ménageant des moments de silence, avec questions ouvertes et reformulations.
- Le vocabulaire employé doit être adapté au niveau de compréhension du patient en n'hésitant pas à demander au patient s'il a bien compris.
- 0 L'annonce doit être progressive et comporte une information sur le diagnostic, la stratégie thérapeutique, les modalités de suivi et de prise en charge et, si le patient le souhaite, sur le pronostic.
- Ne jamais donner de faux espoirs aux patients. La relation médecin-malade est souvent déterminée par l'information délivrée lors de la première consultation ou de la consultation d'annonce.

II. FORMATION D'UN MALADE ATTEINT DE MALADIE CHRONIQUE, PERSONNALISATION DE LA PRISE EN CHARGE MÉDICALE

- Les maladies chroniques constitueront la principale source d'incapacités physique, mentale, sociale dans le monde d'ici 2020, selon l'Organisation mondiale de la Santé (OMS).
- En France, 15 millions de personnes (20 % de la population) sont atteintes plus ou moins sévèrement de maladies chroniques dont 2,5 millions pour le diabète, 3 millions pour la bronchite chronique, 3,5 millions pour l'asthme, 2,5 millions pour l'insuffisance rénale chronique.
- Définition : la formation d'un malade atteint d'une maladie chronique constitue l'ensemble des mesures de renforcement des capacités du malade et/ou de son entourage à prendre en charge l'affection qui le touche, sur la base d'actions intégrées au projet de soins ITEM 142.
- Objectif : elle vise à rendre le malade plus autonome par l'apprentissage de savoirs et de compétences afin de maîtriser et de disposer d'une qualité de vie acceptable.
- En pratique :
  - permettre au patient (et à sa famille) atteint par une maladie chronique de reconquérir son autonomie ;
  - éviter l'aggravation et/ou la survenue de complications ;
  - favoriser le retour du patient aux activités normales.

- Les moyens mis en œuvre sont multiples :
  - éducation du patient à sa maladie : comprendre la maladie, les traitements, l'organisation et la surveillance entrepris lors de sa prise en charge à l'hôpital ou en ville ;
  - éducation à la collaboration aux soins ;
  - éducation à l'observance ;
  - éducation à la santé.
- La formation des patients atteints de maladie chronique implique différents acteurs du système de soins : médecins, et particulier le médecin généraliste, infirmière, diététicien, psychologue. 0
- En pratique, les objectifs reposent sur les éléments suivants :
  - auto-surveillance globale de la maladie ;
  - auto-mesure de données paracliniques simples ;
  - adaptation éventuelle des médicaments ;
  - connaissance et action sur les facteurs de risques ;
  - réalisation de gestes techniques de soins ;
  - prévention de complications évitables ;
  - évolution progressive de son environnement.
- La prise en charge du patient doit dans la mesure du possible être personnalisée 0 à chaque individu aussi bien pendant la phase aiguë de la maladie que pendant la phase chronique.
- Pendant la phase aiguë : il faut prendre en compte en particulier les facteurs pronostiques et les facteurs prédictifs de succès d'un traitement.
- Pendant la phase chronique, il tenir compte du caractère de l'individu, de ses capacités de mémorisation et/ou d'intégration des données dans un plan de soins connus, mais aussi de son expérience sur son propre ressenti et de sa connaissance des évolutions de la symptomatologie clinique qui peuvent annoncer des changements dans le cours de sa pathologie.
- Il faut évaluer les connaissances et les compétences d'adaptation du patient pour aider à la bonne mise en place du plan d'action thérapeutique.
- Un programme de formation et d'éducation doit être élaboré dans le même temps 0 en intégrant éventuellement l'entourage du patient.
- Le rôle du médecin pendant la phase chronique est :
  - informer son patient et réaliser avec lui un premier « diagnostic éducatif » ;
  - ce bilan devra se concrétiser par un programme personnalisé qui dépend du stade la maladie et de son évolution comme du malade lui-même et de son environnement ;
  - orienter son patient vers les ressources locales ;
  - assurer le suivi des effets de l'éducation thérapeutique du patient.
- À qui propose-t-on une éducation thérapeutique ?
  - proposer une éducation thérapeutique initiale au patient à un moment proche de l'annonce du diagnostic de sa maladie chronique ou à tout autre moment de

l'évolution de sa maladie, si la proposition ne lui a pas été faite antérieurement ou s'il l'a refusée ;

– à toute personne (enfant et parents, adolescent, adulte) ayant une maladie chronique, quels que soient son âge, le type, le stade et l'évolution de sa maladie ; aux proches du patient (s'ils le souhaitent), et si celui-ci souhaite les impliquer dans l'aide à la gestion de sa maladie.



III. ÉDUCATION THÉRAPEUTIQUE EN CANCÉROLOGIE



CONSENSUS

Recommandations de l'INCA

- Définition :
  – elle vise à accompagner le patient dans l'acquisition de compétences d'auto-soins et d'adaptation et à prévenir les complications évitables ;
  – elle contribue à l'amélioration ou au maintien de l'état de santé de la patiente, de sa qualité de vie et de celle de ses proches.
- L'éducation thérapeutique aide au développement de compétences qui permettent à la patiente de :
  – comprendre sa maladie, les traitements et leurs effets secondaires, les précautions à prendre ainsi que la possibilité de participer à un essai thérapeutique ;
  – améliorer l'adhésion à un traitement ambulatoire, en particulier pour mieux soulager des symptômes ;
  – participer à la planification du suivi après le traitement ;
  – faire face à des changements de son mode de vie (activité physique, activité professionnelle, équilibre diététique, sexualité, prise en charge précoce du lymphœdème des membres inférieurs, sevrage tabagique, etc.) ;
  – impliquer son entourage dans la gestion de la maladie, des traitements et des répercussions qui en découlent.
- En outre, une information sera fournie sur :
  – les modalités d'accès aux ressources et aides disponibles pour la prise en charge, avec le concours des assistants sociaux ;
  – les organismes, dont les associations de patients, pouvant soutenir les patientes et leur entourage et les aider à faire connaître et valoir leurs droits.

Fiche **Dernier tour**

La relation médecin-malade. L'annonce d'une maladie grave

Annonce du diagnostic d'un cancer

■ L'annonce du diagnostic d'un cancer ou d'une rechute doit s'effectuer selon les recommandations du Plan Cancer.

■ Ce dispositif d'annonce s'articule autour de quatre temps :
- un temps médical 0, comprenant l'annonce du diagnostic et de la proposition de stratégie thérapeutique définie lors de la réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP). Cette proposition de traitement sera expliquée et proposée au patient, puis lui sera remise sous forme d'un programme personnalisé de soins (PPS) ;
- un temps d'accompagnement soignant 0 ;
- l'accès à une équipe impliquée dans les soins de support 0 ;
- un temps d'articulation entre les équipes de soins impliquées (hospitalières et libérales) 0.

Règles générales de l'annonce d'une maladie grave

■ L'annonce doit être réalisée dans un endroit calme et isolé 0.

■ Le médecin qui la réalise est formé aux techniques de communication et à la psycho-oncologie.

■ Elle est programmée selon le choix du patient, de préférence en début de journée, en évitant si possible le vendredi.

■ Le médecin doit dégager du temps pour l'annonce en évitant d'être dérangé.

■ Le médecin doit proposer au patient d'être accompagné par un de ses proches s'il le souhaite, par un membre de la famille ou la personne de confiance.

■ L'annonce par le médecin doit prendre en compte les caractéristiques de chaque patient :
- l'annonce elle-même s'effectue sur un mode empathique, en ménageant des moments de silence, avec questions ouvertes et reformulations 0 ;
- l'annonce doit être progressive 0.

Recommandations de l'HAS 2007

Une formation de qualité d'un patient atteint de maladie chronique doit donc respecter les items suivants :

■ **être centrée sur le patient** : intérêt porté à la personne dans son ensemble, prise de décision partagée, respect des préférences ;

■ **être scientifiquement fondée** (recommandations professionnelles, littérature scientifique pertinente, consensus professionnel) et enrichie par les retours d'expérience des patients et de leurs proches pour ce qui est du contenu et des ressources éducatives ;

■ **faire partie intégrante du traitement et de la prise en charge** ;

■ **concerner la vie quotidienne du patient, les facteurs sociaux, psychologiques et environnementaux** ;

■ **être un processus permanent**, qui est adapté à l'évolution de la maladie et au mode de vie du patient ; elle fait partie de la prise en charge à long terme ;

■ **être réalisée par des professionnels de santé formés** à la démarche d'éducation thérapeutique du patient et aux techniques pédagogiques, engagés dans un travail en équipe dans la coordination des actions ;

Fiche Dernier tour

- **s'appuyer sur une évaluation des besoins et de l'environnement du patient** (diagnostic éducatif), et être construite sur des priorités d'apprentissage perçues par le patient et le professionnel de santé ;
- **se construire avec le patient** et impliquer autant que possible les proches du patient ;
- **s'adapter au profil éducatif et culturel du patient**, et respecter ses préférences, son style et rythme d'apprentissage ;
- **être définie en termes d'activités et de contenu**, être organisée dans le temps, réalisée par divers moyens éducatifs ;
  - **utilisation de techniques de communication centrées sur le patient**, séances collectives ou individuelles, ou en alternance, fondées sur les principes de l'apprentissage chez l'adulte (ou l'enfant),
  - **accessibilité à une variété de publics**, en tenant compte de leur culture, origine, situation de handicap, éloignement géographique, ressources locales et du stade d'évolution de la maladie,
  - **utilisation de techniques pédagogiques variées**, qui engagent les patients dans un processus actif d'apprentissage et de mise en lien du contenu des programmes avec l'expérience personnelle de chaque patient ;
- **être multiprofessionnelle**, interdisciplinaire et intersectorielle, intégrer le travail en réseau ;
- **inclure une évaluation individuelle de l'éducation thérapeutique** et du déroulement du programme.

ITEM 65

Bases neurophysiologiques et évaluation d'une douleur aiguë et chronique

ITEM 66

Thérapeutiques antalgiques, médicamenteuses et non médicamenteuses

	Tour 1	Tour 2	Tour 3	Dernier tour
Date				

OBJECTIFS

ITEM 65

- Reconnaître et évaluer une douleur aiguë et une douleur chronique.

ITEM 66

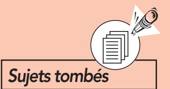
- Argumenter la stratégie de prise en charge globale d'une douleur aiguë ou chronique chez l'adulte.
- Prescrire les thérapeutiques antalgiques médicamenteuses et non médicamenteuses.
- Évaluer l'efficacité d'un traitement antalgique.

LIENS TRANSVERSAUX

Toutes les questions de cancérologie, et particulièrement :

ITEM 69 Soins palliatifs pluridisciplinaires chez un malade en fin de vie. Accompagnement d'un mourant et de son entourage.

ITEM 142 Prise en charge et accompagnement d'un malade cancéreux à tous les stades de la maladie. Traitements symptomatiques. Modalités de surveillance. Problèmes psychologiques, éthiques et sociaux.



Sujets tombés aux concours de l'Internat : 1995, 1997, 2001, 2003

- 1995, zone Nord : Cancer du rectum traité par chirurgie et radiothérapie chez un homme de 60 ans. Douleurs pelviennes traitées en automédication par des comprimés et suppositoires de *Baralgine*.
  1) Que pensez vous de cette automédication ?
  2) Citez deux types d'accidents thérapeutiques associés à cette automédication.
  3) Décrivez la symptomatologie des accidents thérapeutiques associés à cette automédication.
  4) Rédigez votre prescription antalgique pour ce patient.
  5) Rédigez votre prescription de morphiniques pour ce patient.
  6) Conseils et recommandations associés à la prescription de morphiniques.

- 1997, zone Nord : Adénopathies sus-claviculaires droites, névralgies du membre supérieur droit et signe de Claude Bernard-Horner chez un patient de 50 ans surveillé après chirurgie et radiothérapie d'un carcinome de la bronche lobaire supérieure droite. Hospitalisation pour douleurs résistantes à une association de paracétamol et de codéine.
  1) Traitement médical en urgence.
  2) Un médecin de garde a prescrit du *Temgésic* (buprénorphine) en complément de l'association paracétamol codéine. Qu'en pensez-vous ?
  3) Causes les plus probables des douleurs du membre supérieur droit.
  4) Traitements des douleurs du membre supérieur droit.
  5) L'entourage du patient vous signale qu'il n'a pas cessé totalement de fumer et qu'il consomme encore une dizaine de cigarettes par jour. Que faites-vous ?

- 2001, zone Sud : Cancer du rectum douloureux et métastases multiples chez un homme de 65 ans. Douleurs résistantes à du paracétamol oral.
  1) Commenter le traitement de ce malade.
  2) Quel est le risque principal de cette automédication ? Décrivez cet effet indésirable potentiel.
  3) Après avoir essayé pendant 48 heures du *Diantalvic*, la douleur persiste inchangée. Rédigez l'ordonnance que vous proposez au patient et expliquez-la.
  4) Pour quelle durée rédigez-vous votre ordonnance ? Expliquez pourquoi.
  5) Comment proposez-vous d'évaluer la douleur de votre patient quand vous le revoyez ?

- 2003, zone Sud : Douleurs osseuse diffuses, dysphagie et altération de l'état général chez un patient de 50 ans laryngectomisé et présentant un cancer de l'œsophage métastatique. Traitement par buprénorphine (*Temgésic*) et une association de paracétamol et de codéine (*Efferalgan* codéiné) à la demande.
  1) Commentez les traitements antalgiques débutés en ville.
  2) Vous avez décidé de débuter un traitement par du chlorhydrate de morphine *per os*. Rédigez précisément votre ordonnance en mentionnant les médicaments nécessairement associés.
  3) Le patient veut rentrer chez lui. Rédigez l'ensemble des prescriptions paramédicales qui peuvent l'aider au domicile.
  4) Son fils vous appelle car son père ne peut plus rien avaler. À votre arrivée ce dernier est en coma stade 1 lié à sa maladie. Il ne prend donc plus son traitement oral. Quelles sont vos nouvelles prescriptions ?

CONSENSUS

- Douleur chronique : reconnaître le syndrome douloureux chronique, l'évaluer et orienter le patient. Synthèse des recommandations professionnelles de l'HAS, décembre 2008. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-01/douleur_chronique_synthese.pdf

POUR COMPRENDRE...

- La douleur est un symptôme fréquent de la maladie cancéreuse, aussi bien lors de son diagnostic que tout au long de sa prise en charge.
- La douleur est une composante importante de la qualité de vie des patients atteints de cancer.

- On distingue les douleurs par excès de nociception, qui signent la lésion d'un organe, des douleurs de désafférentation, qui témoignent d'une atteinte du système nerveux lui-même.
- L'évaluation de la douleur comprend systématiquement un examen clinique complet et l'utilisation d'une échelle simple ou d'un questionnaire de qualité de vie.
- La douleur doit être évaluée par une échelle visuelle analogique au diagnostic du cancer, puis régulièrement.
- La douleur aiguë, apparue depuis moins de 3 mois, est souvent un signe d'appel nécessitant une démarche diagnostique poussée.
- La douleur chronique, persistant plus de 3 mois après la prise en charge d'un cancer, est une maladie en soi qu'il convient de prendre en charge.
- La prise en charge de la douleur fait appel aux antalgiques classiques selon les trois paliers de l'OMS, aux co-antalgiques, ainsi qu'aux mesures sociales, psychologiques et adjuvantes.
- Un traitement antalgique doit être strictement surveillé et régulièrement réévalué

Chiffres clés

- Une douleur est retrouvée chez 30 % des patients au moment du diagnostic d'un cancer, et concernerait jusqu'à 90 % des patients au stade métastatique.

I. CARACTÉRISTIQUES DE LA DOULEUR

- **Définition de l'OMS** : la douleur est une expérience sensorielle émotionnelle désagréable, due à une lésion tissulaire potentielle ou réelle, ou décrite par les termes d'une telle lésion.
- **Caractéristiques** : perception subjective dont il faut caractériser :
  - le siège ;
  - le type : constriction, brûlure ;
  - les irradiations ;
  - le mode d'apparition : brutal ou progressif ;
  - la durée : aiguë (< 3 mois) ou chronique (> 3 mois) ;
  - l'origine : excès de nociception, douleur neurogène ;
  - la forme : mécanique (diurne à l'activité), inflammatoire (nocturne et diurne) ;
  - l'intensité : ressentie par le patient, évaluée à l'aide d'échelles ;
  - les horaires : prédominance nocturne ou diurne ;
  - la composante psychologique : anxiété, dépression ;
  - les signes physiques associés : mimiques, symptômes digestifs ;
  - le retentissement : psychologique, familial, social.
- La perception de la douleur dépend également :
  - des antécédents médicaux du patient ;
  - du contexte socioculturel.

II. PHYSIOPATHOLOGIE

A. Douleur par excès de nociception

- Mécanisme : une lésion tissulaire stimule les récepteurs des fibres nerveuses périphériques, dont le message nerveux est transmis vers le système nerveux central. Le système nerveux est normal.
- Anatomie : on distingue schématiquement les stimulations somatiques (cutanées, osseuses, articulaires, musculaires) ou viscérales (pleurales, hépatiques, pancréatiques, digestives).
- Origine : l'hyperstimulation peut être d'origine inflammatoire (le plus souvent en oncologie), liée à une distension d'organe, plus rarement ischémique ou traumatique.
- Caractéristiques : douleur mécanique ou inflammatoire, sourde ou diffuse, parfois augmentée par la palpation. L'examen neurologique est par ailleurs normal.

B. Douleur neuropathique ou de désafférentation

- Mécanisme : une lésion du système nerveux périphérique ou central induit un message douloureux en l'absence de tout stimulus. Le système nerveux est donc anormal.
- Anatomie : on distingue ici les lésions nerveuses périphériques et centrales.
- Origine : les douleurs neuropathiques peuvent être la conséquence d'une section ou d'une compression périphérique, qu'elle soit nerveuse, radiculaire ou plexique (tumorale ou post-chirurgicale), d'une inflammation (tumorale, post-chirurgicale, post-chimiothérapie, post-radiothérapie), voire d'un traumatisme direct.
- Caractéristiques : douleur permanente à type de brûlure ou douleur paroxystique à type de décharge électrique, souvent associée à des paresthésies, dans un territoire neurologique systématisé. L'examen neurologique est anormal.

C. Douleurs idiopathiques et psychogènes

- Mécanisme : douleur sans substrat anatomique survenant sur un terrain psychologique particulier.
- Caractéristiques : la douleur ne semble pas répondre à une systématisation physiologique ou anatomique, même si une cause organique peut servir de point de départ à la douleur.

III. ÉVALUATION DE LA DOULEUR

A. Contexte clinique

O Une douleur doit être systématiquement recherchée chez tous les patients atteints de cancer, au moment du diagnostic, puis de façon répétée au cours du traitement et du suivi :

- interrogatoire : caractéristiques de la douleur, traitements précédents ;
- examen clinique complet ;
- l'examen clinique sera complété par une ou plusieurs méthodes d'évaluation de la douleur, adaptées au choix du médecin et à la compréhension du patient. Le score obtenu est noté et comparé aux mesures précédentes et ultérieures utilisant la même échelle ;
- l'échelle est simple et rapide à réaliser, le questionnaire de qualité de vie est plus long et moins utilisé en clinique quotidienne.

B. Évaluation de la douleur par une échelle

- **Échelle verbale simple** : chaque niveau croissant de l'échelle exprime une intensité croissante de la douleur :
  - avantages : simplicité ;
  - inconvénient : nuances difficiles à percevoir, échelle discontinue ;
  - exemple : « Je ressens une douleur moyenne », « Je perçois une douleur très forte ».
- **Échelle numérique** : le malade donne une note de 0 à 10 à l'intensité de sa douleur, 0 correspondant à l'absence de douleur et 10 à la douleur maximale imaginable :
  - avantages : simplicité, échelle continue ;
  - exemple : « Hier, l'intensité de la douleur était de 3/10, aujourd'hui elle est plus forte, elle se rapproche de 5/10. »
- **Échelle visuelle analogique (EVA)** : au recto, le malade indique l'intensité de sa douleur sur une ligne horizontale de 10 cm allant de « absence de douleur » à « douleur maximale ». Au verso, l'examinateur lit le score correspondant entre 0 et 10 :
  - avantages : simplicité, échelle continue, adaptations possibles (dessins pour les enfants, mimiques pour les patients non communicatifs) ;
  - exemple :

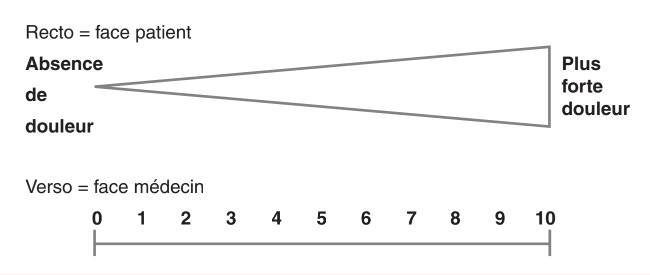


Fig. 65/66-1. Échelle visuelle analogique (EVA).

- **Évaluation de la douleur par un questionnaire de qualité de vie :**
  - il existe de nombreux questionnaires de qualité de vie, spécifique de la douleur ou non (questionnaire de la douleur de Saint-Antoine, SF36, NHP) ;
  - en méthodologie des mesures de santé, la qualité de vie est une notion complexe et subjective comportant plusieurs composants, psychologiques, affectifs, sociaux, intellectuels ;
  - ces différents composants déterminent la mesure d'une dimension unique qui serait la « qualité de vie » du patient.
- **Tableaux cliniques :**
  - douleur aiguë :
    - apparition brutale,
    - excès de nociception souvent en cause,
    - retentissement psychologique à type d'anxiété,
    - signes physiques d'agitation, tachycardie, tremblements, nausées,
    - au maximum, vomissements,
    - → signe d'appel nécessitant un bilan diagnostique ; 0

- douleur chronique :
  - évolution depuis plus de 3 mois,
  - douleurs de désafférentation fréquentes,
  - retentissement psychologique à type de troubles de l'humeur,
  - signes physiques de dépression, ralentissement psychomoteur,
  - au maximum, dépression vraie,
  - → douleur-maladie nécessitant une prise en charge spécialisée.

IV. RÈGLES DE PRISE EN CHARGE DE LA DOULEUR D'ORIGINE CANCÉREUSE

- Respecter les mesures de prévention de la douleur :
  - considérer l'éventualité d'un traitement étiologique (chirurgie, radiothérapie, chimiothérapie, hormonothérapie et thérapeutiques ciblées). En contrôlant la croissance tumorale, ces traitements peuvent diminuer les douleurs par excès de nociception ;
  - prévoir systématiquement des mesures préventives au cours des actes invasifs ou traumatisants ;
  - prendre en charge rapidement et ne pas laisser se prolonger une douleur aiguë.
- Respecter les paliers de l'OMS :
  - le premier palier correspond à des traitements non opioïdes donnés pour des douleurs faibles (EVA < 4) ;
  - le deuxième palier correspond à des traitements opioïdes faibles donnés pour des douleurs modérées (4 < EVA < 7) ;
  - le troisième palier correspond à des traitements opioïdes donnés pour des douleurs intenses (EVA > 7).
- Adapter le traitement antalgique au patient :
  - à ses comorbidités, afin d'éviter une décompensation rapide de pathologies chroniques sous-jacentes (insuffisance respiratoire, cardiaque, rénale) ;
  - à son mode de vie, afin de maintenir la qualité de la vie familiale et sociale du patient ;
  - à sa douleur, afin de prendre en compte les signes associés (troubles digestifs, anxiété) ;
  - aux éventuels co-traitements antalgiques médicamenteux (AINS) ou non (kinésithérapie, stimulations électriques).
- Réévaluer régulièrement le patient, la douleur et l'efficacité du traitement antalgique.

V. TRAITEMENTS MÉDICAMENTEUX

A. Palier 1 de l'OMS

- **Paracétamol** (*Dafalgan*, *Efferalgan*) :
  - action antalgique ;
  - mécanisme : mal élucidé ;

– indications : douleurs faibles à modérées, seul ou en association (codéine, tramadol) ;
– contre-indications : allergie, insuffisance hépatique ;
– effets secondaires : hépatotoxicité constante si dose > 10 g/jour ;
– posologie : entre 2 g et 4 g/24 h en 4 prises ;
– voie d'administration : orale ou IV.

- **Anti-inflammatoires non stéroïdiens** :
– action antalgique et anti-inflammatoire ;
– mécanisme : inhibition de la synthèse de prostaglandines par inhibition des cyclo-oxygénases 1 et 2. Les AINS antalgiques sont de deux types : dérivés de l'acide propionique (kétoprofène, etc.) et acide acétylsalicylique (aspirine). L'aspirine n'est pas utilisée en cancérologie à cause de ses effets secondaires digestifs et antiagrégants plaquettaires ;
– indications : douleurs faibles à modérées, seul ou en association (tous types d'antalgiques) ;
– contre-indications : allergie, ulcère évolutif, infection non contrôlée ;
– effets secondaires : gastrotoxicité, insuffisance rénale fonctionnelle ;
– voie d'administration : orale ou IV.

- **Co-analgésiques** :
– les co-analgésiques sont des médicaments présentant un effet antalgique faible ou nul utilisés seul, mais pouvant potentialiser l'action d'analgésiques classiques en jouant sur différentes composantes de la douleur ;
– antispasmodiques : action sur la composante spastique (douleurs abdominales) ;
– myorelaxants : action sur la contracture (douleurs rachidiennes) ;
– anxiolytiques, anticonvulsivants : action sur les pics des douleurs neurogènes ;
– antidépresseurs : action sur la composante centrale et chronique des douleurs neurogènes ;
– anesthésiques locaux : action locale (infiltrations) ou locorégionale (péridurale, bloc nerveux).

B. Palier 2 de l'OMS

- **Codéine** (*Dicodin*, *Efferalgan codéiné*) :
– action antalgique entre 1/12e (codéine) et 1/7e (dihydrocodéine) de l'action de la morphine ;
– mécanisme : la codéine est métabolisée en morphine, effet opioïde agoniste ;
– indications : douleurs modérées, seul ou en association (paracétamol) ;
– contre-indications : allergie ;
– effets secondaires : digestifs (constipation, nausée), neurologiques (somnolence, vertiges) ;
– posologie : de 120 à 240 mg/24 h en 2 à 4 prises ;
– voie d'administration : orale.

- **Tramadol** (*Topalgic*, *Contramal*) :
– action antalgique estimée à 1/12e de l'action de la morphine ;
– mécanisme : effet opioïde agoniste et effet monoaminergique central ;

– indications : douleurs modérées, seul ou en association (paracétamol) ;
– contre indications : allergie ;
– effets secondaires : digestifs (nausée), neurologiques (somnolence, vertiges) ;
– posologie : entre 100 et 400 mg/24 h en 2 à 4 prises ;
– voie d'administration : orale et IV.

- **Autres** :
  – la poudre d'opium est contenue dans certains antalgiques (*Lamaline*) en association avec le paracétamol et la caféine (qui améliore l'absorption intestinale des opioïdes) ;
  – le dextropropoxyphène contenu dans certains antalgiques (*Diantalvic*) fait l'objet d'un avertissement des autorités françaises et européennes, et est retiré du marché en 2010. Cette molécule ne doit plus être prescrite.

C. Palier 3 de l'OMS

- **Morphine** (*Morphine*, *Skenan*, *Actiskenan*, *Sevredol*) :
  – action antalgique de référence ;
  – mécanisme : action opioïde agoniste pur ;
  – indications : douleurs intenses, seul ou en association à des co-analgésiques (AINS, antispasmodique) ;
  – contre-indications : **il n'existe pas de contre-indication absolue à la morphine**
  0 **s'il existe une indication formelle à l'analgésie**. En situation palliative, les effets secondaires potentiellement mortels sont acceptés à condition que la douleur soit calmée (principe du double effet, ITEM 69 soins palliatifs) ;
  – effets secondaires : digestifs (constipations, nausées, vomissements), neurologiques (vertige, somnolence, mouvements anormaux, hallucinations), cutanés (prurit), urologiques (rétention aiguë d'urine), respiratoires (dépression centrale) ;
  – posologie : à partir de 1 mg/kg/jour à l'introduction, sans limite supérieure ;
  – voies d'administration : orale (référence), intraveineuse (un tiers de la posologie orale), sous-cutanée (la moitié de la posologie orale), sublinguale, intranasale, transcutanée, transmuqueuse, péridurale, intrathécale, interventriculaire.
- **Buprénorphine** (*Temgésic*) :
  – action antalgique 30 fois supérieure à celle de la morphine ;
  – mécanisme : action opioïde agoniste puis antagoniste lorsque la posologie augmente (molécule agoniste-antagoniste). Il existe donc un effet plafond au-delà d'une certaine posologie, et l'association à des agonistes purs (morphine, codéine) est antagoniste ;
  – indications : douleurs intenses ;
  – contre-indications : association à un opioïde agoniste pur (inefficacité) ;
  – effets secondaires : ceux de la morphine ;
  – posologie : 1/30e de celle de la morphine ;
  – voies d'administration : sublinguale.

- **Fentanyl** (*Durogesic*, *Actiq*) :
  – action antalgique 100 fois supérieure à celle de la morphine ;
  – mécanisme : action opioïde agoniste pur ;
  – indications : douleurs intenses ;
  – contre-indications : atteinte cutanée et muqueuse étendue ;
  – effets secondaires : ceux de la morphine ;
  – posologie : 1/100e de celle de la morphine ;
  – voies d'administration : transdermique pour une action prolongée (*Durogesic*) ou transmuqueux pour les pics douloureux (*Actiq*).

VI. TRAITEMENTS NON MÉDICAMENTEUX

A. Analgésie périphérique

- **Stimulation électrique cutanée ou transcutanée**.
- **Infiltration à proximité d'un nerf** :
  – action antalgique locorégionale ;
  – mécanisme : l'infiltration d'anesthésiques locaux à proximité d'un nerf sensitif cutané ou viscéral permet de prédire l'efficacité du bloc définitif par destruction des nerfs à l'alcool ou au phénol ;
  – indications : douleurs systématisées sur un trajet nerveux ou un organe précis, rebelle aux antalgiques de niveau 3 et aux co-antalgiques ;
  – contre-indications : nerfs à composante motrice importante ;
  – voies d'administration : infiltration d'un nerf sensitif périphérique (par exemple, intercostale), du plexus cœliaque sous contrôle radioscopique (par exemple, pancréas).

B. Analgésie centrale

- **Voies intrathécale et péridurale** :
  – action antalgique locorégionale ;
  – mécanisme : infiltration d'anesthésiques locaux à proximité de la moelle épinière. L'administration de phénol en intrathécal est devenue rare ;
  – indications : douleurs de l'hémicorps inférieur, rebelles aux antalgiques de niveau 3 et aux co-antalgiques. L'administration intrathécale de phénol est réservée aux patients en fin de vie ;
  – contre-indications : troubles de l'hémostase ;
  – voies d'administration : la voie intrathécale nécessite une injection à l'intérieur des méninges ; la voie péridurale nécessite une injection autour de la dure-mère.
- **Interruption chirurgicale des voies nociceptives** :
  – action antalgique locorégionale ;
  – mécanisme : cordotomie médullaire antérolatérale par voie chirurgicale ou percutanée ;
  – indications : recours ultime en cas de douleurs de l'hémicorps inférieur, rebelles aux antalgiques de niveau 3 et aux co-antalgiques ;
  – contre-indications : troubles de l'hémostase.

C. Autres techniques

- **Acupuncture**.
- **Kinésithérapie** : dans le cadre de la prise en charge de douleurs mécaniques liées à des contractures musculaires, une kinésithérapie douce peut être efficace.
- **Radiothérapie externe** : la radiothérapie externe est un traitement efficace des douleurs liées aux métastases osseuses, notamment rachidiennes.
- **Chirurgie antalgique** : la chirurgie peut soulager certaines douleurs par excès de nociception, en corrigeant la distension douloureuse d'un organe creux (jéjunostomie en aval d'un cancer gastrique, colostomie en amont d'un cancer colique en occlusion, etc.), la compression d'un organe plein (laminectomie d'une métastase rachidienne symptomatique) ou des fractures pathologiques.

D. Prise en charge psychologique

- **Technique comportementale** : l'intervention précoce d'un psychologue ou d'un psychiatre peut modifier les réactions du patient à sa douleur.
- **Technique cognitive** : de même, l'explication des mécanismes de la douleur par le médecin peut modifier la perception et l'interprétation de la douleur.

E. Prise en charge sociale

- L'apparition d'une douleur chronique dans le cadre d'une maladie cancéreuse peut influencer et être influencée par les conditions de vie du patient.
- Ces conditions doivent être prises en compte dans le traitement d'une douleur chronique :
  - pour prévenir une désinsertion sociale liée à la maladie et à la douleur (consultation de psychologue, assistante sociale) ;
  - pour améliorer les conditions de vie pouvant être à l'origine de majorations de la douleur (aménagement de l'habitat, arrêt de travail, convalescence).



VII. MISE EN PLACE ET SUIVI D'UN TRAITEMENT ANTALGIQUE

A. Commencer par des antalgiques non morphiniques de palier croissant

- **Pour une douleur faible, palier 1 à dose maximale**, par exemple paracétamol *per os*, 1 g × 4/j.
- **Pour une douleur modérée, palier 2 à dose sous maximale** :
  - par exemple codéine *per os*, 60 mg × 2/j ;
  - ou tramadol *per os*, 100 mg LP × 2/j ;
  - ou paracétamol + codéine aux doses sus-citées ;
  - ou paracétamol + tramadol aux doses sus-citées.
- **En cas d'échec ou de douleur intense d'emblée, palier 2 à dose maximale** :
  - par exemple codéine *per os* 60 mg × 4/j ;
  - ou tramadol *per os* 200 mg LP × 2/j ;
  - ou paracétamol + codéine aux doses sus-citées ;
  - ou paracétamol + tramadol aux doses sus-citées ;
  - l'association de co-antalgiques doit toujours être envisagée.

B. En cas d'échec d'un traitement non opioïde bien conduit, l'introduction d'un traitement morphinique ne doit pas être retardée

- **Pour la douleur de fond**, le traitement commence à 60 mg de morphine à libération prolongée, par voie orale, par exemple *Moscontin* ou *Skenan,* 30 mg × 2/j.
- **Pour les pics douloureux**, les interdoses de morphine à libération rapide sont prescrites toutes les 4 h et correspondent à 1/6e de la dose quotidienne de morphine à libération prolongée, par voie orale, par exemple *Sévrédol* ou *Actiskénan*, 10 mg × 6/j, si besoin.
- **La prescription de morphine comporte des règles précises** : 0
  - prescrite sur ordonnance sécurisée;
  - la posologie et la durée sont écrites en toutes lettres;
  - pour une durée maximale de 28 jours;
  - systématiquement associée à la prescription de laxatifs;
  - au besoin associée à la prescription d'antiémétiques;
  - l'association de co-antalgiques doit toujours être envisagée.
- **En cas de persistance de la douleur**, caractérisé par le recours fréquent du patient aux interdoses, les doses de morphine sont augmentées, en multipliant par 2 le traitement de fond et les interdoses :
  - par exemple en fond *Skenan* 60 mg × 2/j, puis 120 mg × 2/j, etc.;
  - et en interdoses *Actiskenan* 20 mg × 6/j, puis 40 mg × 6/j, etc.
- **Il n'existe pas de posologie maximale de morphine** :
  - le risque de dépendance est négligeable;
  - le risque de dépression respiratoire n'existe pas en deçà du seuil de douleur;
  - le risque de tachyphylaxie doit faire réévaluer le traitement régulièrement.
- **En cas d'initiation du traitement morphinique en hospitalisation** :
  - une titration initiale est réalisée afin de déterminer la dose de morphinique efficace;
  - à l'aide de morphine par voie IV;
  - à dose croissante;
  - sous surveillance rapprochée de la douleur et de la fonction respiratoire;
  - la dose efficace est ensuite prescrite par voie orale : dose PO = 3 × dose IV.

C. Une fois la dose efficace de morphine établie, 2 options se présentent

- **Poursuivre la morphine par voie orale**, à l'aide d'un traitement de fond à libération prolongée, et d'interdoses à libération rapide.
- **Remplacer le traitement morphinique oral** par une molécule pouvant être délivrée par voie transcutanée, à l'aide de patch à changer tous les 72 h, par exemple pour un traitement de 60 mg/j de morphine par voie orale : fentanyl transcutané (*Durogésic* Patch) 25 µg/72 h.

D. Un traitement antalgique doit toujours être réévalué régulièrement 0

- Interrogatoire consciencieux.
- Examen clinique comprenant la détermination de l'EVA.
- Une EVA > 4 doit conduire à une majoration du traitement antalgique.
- La recherche d'effets secondaires des antalgiques est systématique.

Exemple de prescription de morphine

Sur ordonnance sécurisée :

- identification du médecin : nom – prénom – numéro ADELI (progressivement remplacé par le numéro RPPS – répertoire partagé des professions de santé) ;
- identification du patient : nom – prénom – date de naissance – poids ;
- date et lieu de la prescription, affection de longue durée, prise en charge 100 % :
  1. *Skenan* trente milligrammes : un comprimé matin et soir, pour une durée de vingt-huit jours.
  2. *Actiskenan* dix milligrammes : un comprimé en cas de douleur persistante, au maximum un comprimé toutes les quatre h soit six comprimés par jour, pour une durée de vingt-huit jours.
  3. *Forlax* : un sachet matin et soir, pour une durée de vingt-huit jours.
  4. *Primperan* : un comprimé matin, midi et soir en cas de nausées, pour une durée de vingt-huit jours.

Total : quatre médicaments prescrits.

Signature



Douleur chronique (HAS, 2008)

Objectifs

- Identifier les patients exprimant une douleur chronique.
- Définir le contenu de l'évaluation clinique (initiale et en structure d'évaluation et de traitement de la douleur chronique).
- Définir le parcours du patient.

Définition

La douleur est définie comme une « expérience sensorielle et émotionnelle désagréable, liée à une lésion tissulaire existante ou potentielle, ou décrite en termes évoquant une telle lésion » (*International Association for the Study of Pain*). Elle est donc ce que la personne qui en est atteinte dit qu'elle est. La douleur chronique ou syndrome douloureux chronique est un syndrome multidimensionnel, lorsque la douleur est exprimée, quelles que soient sa topographie et son intensité, elle persiste ou est récurrente au-delà de ce qui est habituel pour la cause initiale présumée, répond insuffisamment au traitement, ou entraîne une détérioration significative et progressive des capacités fonctionnelles et relationnelles du patient.

Identifier et évaluer une douleur chronique en première intention

Certains signes cliniques doivent alerter :

- résistance à l'analyse clinique et au traitement *a priori* bien conduit et suivi ;
- composante anxieuse, dépressive ou autres manifestations psychopathologiques ;
- interprétations ou croyances du patient éloignées des interprétations du médecin concernant la douleur, ses causes, son retentissement ou ses traitements.

L'évaluation de première intention, parfois sur plusieurs consultations, implique :

- la connaissance des antécédents médicaux/chirurgicaux personnels et familiaux du patient ;
- un bilan à la recherche des causes de la douleur (entretien, examen clinique, examens complémentaires nécessaires) ;
- une auto-évaluation de son intensité, ou à défaut de participation possible du patient, une hétéro-évaluation adaptée, avec un suivi régulier de l'évolution ;
- une recherche de son retentissement social, scolaire ou professionnel, et économique ;
- une analyse des résultats des traitements antérieurs, médicamenteux ou non ;
- la recherche de troubles anxieux, dépressifs ou de manifestations psychopathologiques induits ou associés, mais aussi des interprétations et croyances du patient éloignées de celles du médecin.

Orienter le patient vers une structure spécialisée

La demande de prise en charge spécialisée n'est jamais un abandon de la prise en charge ambulatoire. Elle répond à des objectifs discutés entre le patient (et ses parents s'il s'agit d'un enfant) et le médecin prescripteur. Elle ne peut être envisagée, sauf demande argumentée du médecin traitant, qu'une fois le bilan initial réalisé, avec pour indications prioritaires :

- un avis diagnostique complémentaire ;
- un avis thérapeutique complémentaire ;
- une mise en œuvre de l'évaluation ou de la prise en charge du patient facilitée par la structure spécialisée de la douleur chronique.

Le courrier d'accompagnement transmet les données de l'évaluation de première intention.

Évaluer une douleur chronique en structure spécialisée

Avant la première consultation, il est souhaitable de proposer au patient un auto-questionnaire permettant d'anticiper au mieux l'organisation de la première consultation. Il est recommandé que l'évaluation faite au cours de cette consultation, ou des consultations nécessaires si la complexité du dossier l'exige, soit réalisée par plusieurs professionnels, simultanément ou non, et soit suivie d'une réunion interdisciplinaire, comprenant au moins un médecin somaticien et un psychiatre ou un psychologue, afin de :

- faire la synthèse des données antérieures transmises en s'assurant que les traitements en cours ont pris en compte les recommandations actuelles et ont été suivis par le patient ;
- compléter l'évaluation antérieure de la douleur notamment à partir d'échelles, scores ou outils validés adaptés à la situation clinique du patient, pour en préciser les mécanismes, les dimensions, les éventuelles résistances ou incohérences, les bénéfices secondaires le cas échéant, les conséquences sur la qualité de vie et les activités quotidiennes pouvant conduire à une demande de reconnaissance de situation de handicap, les éléments susceptibles d'aider le patient à faire face ;
- préciser, pour tout patient d'âge scolaire ou en activité professionnelle, le contexte scolaire ou professionnel de la douleur ;
- formuler des propositions ou assurer les compléments nécessaires : valider ou modifier la prise en charge en cours, le cas échéant proposer d'autres examens, expliciter la stratégie thérapeutique proposée et si nécessaire un programme de prise en charge multidisciplinaire, proposer les démarches sociales à entreprendre.

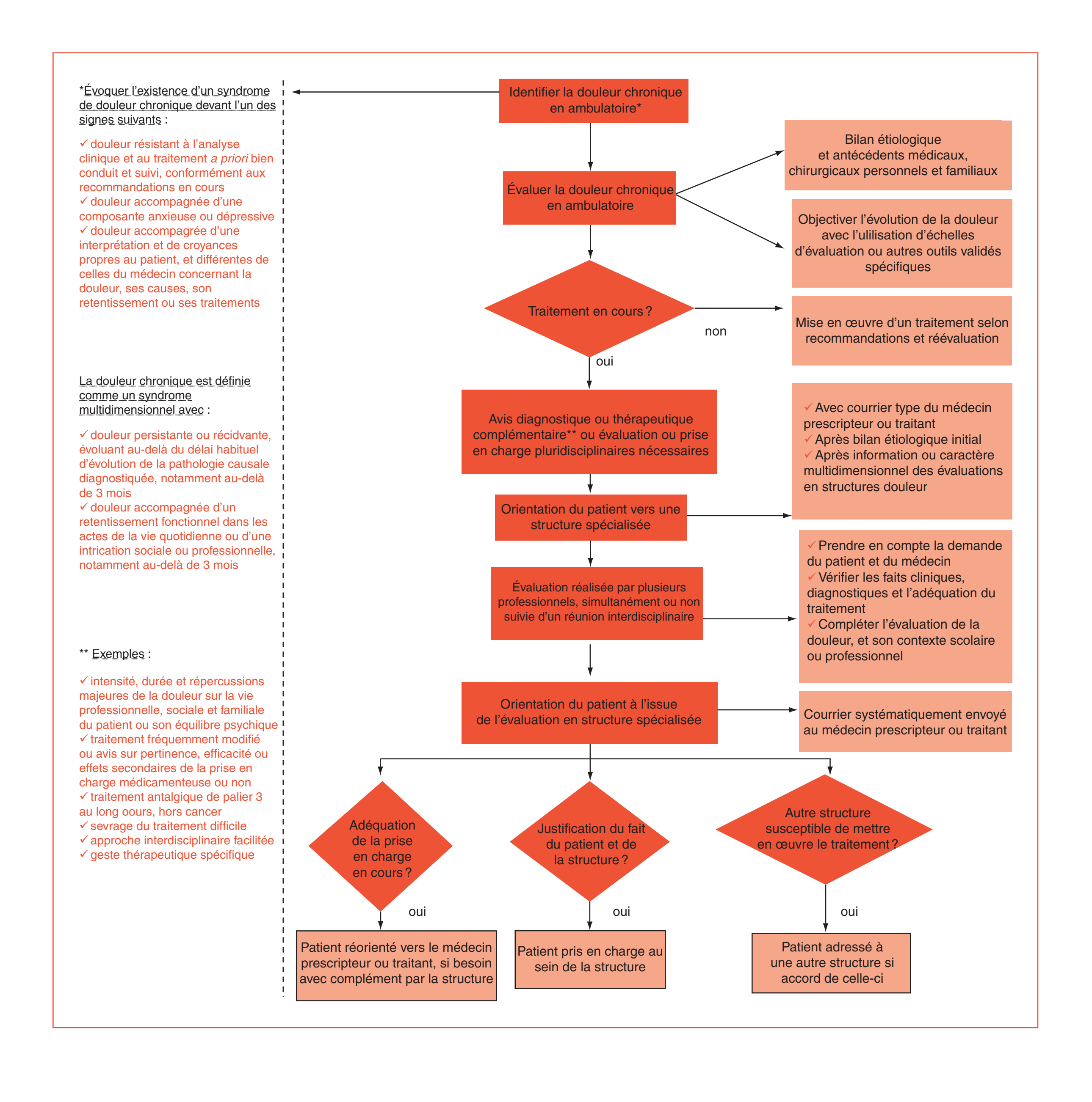
Les conclusions de cette évaluation sont adressées au médecin demandeur, ainsi qu'aux autres professionnels intervenant auprès du patient, notamment au médecin traitant si ce dernier n'est pas le demandeur, sous réserve de l'accord explicite du patient. Elles doivent :

- répondre au motif de recours, et notamment donner un avis argumenté sur le traitement en cours et les modifications à envisager, le cas échéant ;

- préciser les conclusions de l'évaluation de la douleur et les propositions thérapeutiques sur lesquelles il y a accord explicite de l'équipe de la structure spécialisée et du patient ;
- proposer les critères sur lesquels les différents intervenants pourront évaluer l'atteinte de ces objectifs.

À l'issue de cette évaluation, trois possibilités

- **Réorienter le patient vers le médecin demandeur quand :**
  - la prise en charge en cours est adéquate ;
  - la demande faite à la structure était inappropriée, en informant le patient et le médecin demandeur sur les structures existantes adaptées ;
  - la prise en charge est possible en ambulatoire après simple vérification d'une hypothèse diagnostique ou thérapeutique en externe ;
  - la prise en charge coordonnée médecin demandeur/structure est possible.
- **Assurer la prise en charge au sein de la structure spécialisée quand :**
  - la situation clinique du patient l'exige :
    - diagnostic nécessitant des évaluations répétées,
    - traitement difficile à équilibrer,
    - syndrome douloureux chronique sévère et complexe, nécessitant un suivi spécialisé au sein de la structure,
    - difficultés d'acceptation ou échec de mise en œuvre du projet thérapeutique ambulatoire envisagé au préalable,
    - retentissement scolaire ou conséquences socioprofessionnelles prévisibles nécessitant une coordination au plus vite avec les médecins scolaires, médecins de santé au travail ou une prise en charge médico-sociale, en accord avec le médecin traitant,
    - au cas par cas, de manière exceptionnelle ;
  - la structure spécialisée offre des possibilités spécifiques :
    - traitements ou modes de prise en charge qui ne peuvent être assurés ailleurs,
    - non-remboursement de certains actes indispensables au projet thérapeutique dans un contexte autre que celui de la structure,
    - dossiers complexes nécessitant une discussion interdisciplinaire,
    - souhait du patient de participer à un programme de recherche ayant reçu les autorisations réglementaires.
- **Orienter le patient vers une autre structure spécialisée quand :**
  - l'intervention préconisée peut être assurée par une autre structure disponible acceptant de prendre en charge le patient, en concertation avec le médecin traitant ou demandeur et le patient (par exemple : réseau de santé, équipe pluridisciplinaire de réadaptation fonctionnelle, autres structures interdisciplinaires proposant une prise en charge plus spécifique au vu de la situation clinique du patient) ;
  - douleur résistant à l'analyse clinique et au traitement *a priori* bien conduit et suivi, conformément aux recommandations en cours ;
  - douleur accompagnée d'une composante anxieuse ou dépressive ;
  - douleur accompagnée d'une interprétation et de croyances propres au patient, et différentes de celles du médecin concernant la douleur, ses causes, son retentissement ou ses traitements.


*Évoquer l'existence d'un syndrome de douleur chronique devant l'un des signes suivants :
✓ douleur résistant à l'analyse clinique et au traitement a priori bien conduit et suivi, conformément aux recommandations en cours
✓ douleur accompagnée d'une composante anxieuse ou dépressive
✓ douleur accompagrée d'une interprétation et de croyances propres au patient, et différentes de celles du médecin concernant la douleur, ses causes, son retentissement ou ses traitements
La douleur chronique est définie comme un syndrome multidimensionnel avec :
✓ douleur persistante ou récidvante, évoluant au-delà du délai habituel d'évolution de la pathologie causale diagnostiquée, notamment au-delà de 3 mois
✓ douleur accompagnée d'un retentissement fonctionnel dans les actes de la vie quotidienne ou d'une intrication sociale ou professionnelle, notamment au-delà de 3 mois
** Exemples :
✓ intensité, durée et répercussions majeures de la douleur sur la vie professionnelle, sociale et familiale du patient ou son équilibre psychique
✓ traitement fréquemment modifié ou avis sur pertinence, efficacité ou effets secondaires de la prise en charge médicamenteuse ou non
✓ traitement antalgique de palier 3 au long oours, hors cancer
✓ sevrage du traitement difficile
✓ approche interdisciplinaire facilitée
✓ geste thérapeutique spécifique
Identifier la douleur chronique en ambulatoire*
Évaluer la douleur chronique en ambulatoire
Bilan étiologique et antécédents médicaux, chirurgicaux personnels et familiaux
Objectiver l'évolution de la douleur avec l'ulilisation d'échelles d'évaluation ou autres outils validés spécifiques
Traitement en cours ?
non
Mise en œuvre d'un traitement selon recommandations et réévaluation
oui
Avis diagnostique ou thérapeutique complémentaire** ou évaluation ou prise en charge pluridisciplinaires nécessaires
✓ Avec courrier type du médecin prescripteur ou traitant
✓ Après bilan étiologique initial
✓ Après information ou caractère multidimensionnel des évaluations en structures douleur
Orientation du patient vers une structure spécialisée
Évaluation réalisée par plusieurs professionnels, simultanément ou non suivie d'un réunion interdisciplinaire
✓ Prendre en compte la demande du patient et du médecin
✓ Vérifier les faits cliniques, diagnostiques et l'adéquation du traitement
✓ Compléter l'évaluation de la douleur, et son contexte scolaire ou professionnel
Orientation du patient à l'issue de l'évaluation en structure spécialisée
Courrier systématiquement envoyé au médecin prescripteur ou traitant
Adéquation de la prise en charge en cours ?
Justification du fait du patient et de la structure ?
Autre structure susceptible de mettre en œuvre le traitement ?
oui
oui
oui
Patient réorienté vers le médecin prescripteur ou traitant, si besoin avec complément par la structure
Patient pris en charge au sein de la structure
Patient adressé à une autre structure si accord de celle-ci

Fiche **Dernier tour**

Douleur. Thérapeutique antalgiques

Caractéristiques de la douleur

■ Douleur : symptôme fréquent de la maladie cancéreuse.
■ Caractéristiques : siège, irradiations, type, mode d'apparition, durée, origine, forme, intensité, horaires, composante psychologique, signes physiques associés, retentissement (psychologique, familial, social).

Physiopathologie

■ Douleur par excès de nociception.
■ Douleur de désafférentation.
■ Douleur idiopathique et psychogène.

Évaluation de la douleur

■ Contexte clinique.
Une douleur doit être systématiquement recherchée chez tous les patients atteints de cancer, au moment du diagnostic, puis de façon répétée au cours du traitement et du suivi O.
■ Échelle visuelle analogique (EVA) +++.
■ Questionnaires de qualité de vie, moins utilisés.

Tableaux cliniques

■ Douleur aiguë : apparition brutale, excès de nociception, pouvant entraîner agitation et anxiété.
L'apparition d'une douleur aiguë, dans un contexte de cancer connu ou non, doit faire pratiquer un bilan diagnostique O.
■ Douleur chronique : évolution douloureuse > 3 mois, désafférentation possible, pouvant entraîner dépression et problèmes sociaux.
La chronicisation d'une douleur connue et investiguée nécessite l'instauration d'une prise en charge spécialisée, à même de traiter cette douleur-maladie O.

Règles de prise en charge de la douleur d'origine cancéreuse

■ Respecter les mesures de prévention de la douleur :
– considérer l'éventualité d'un traitement étiologique (chirurgie, radiothérapie, chimiothérapie, hormonothérapie et thérapeutiques ciblées). En contrôlant la croissance tumorale, ces traitements peuvent diminuer les douleurs par excès de nociception O ;
– prévoir systématiquement des mesures préventives au cours des actes invasifs ou traumatisants O.
■ Respecter les paliers de l'OMS.
■ Adapter le traitement antalgique au patient.
■ Réévaluer régulièrement le patient, la douleur et l'efficacité du traitement antalgique.

Traitements médicamenteux

Tableau 65/66-I. Principaux antalgiques

Classe	Type	Exemple de molécules	Indications	Effet antalgique comparé à la morphine	Association
Coanalgésiques	antispasmodique	phloroglucinol	douleurs abdominales	nc	systématique avec un antalgique de palier 1 à 3
	myorelaxant	tetrazepam	douleurs musculaires	nc	systématique avec un antalgique de palier 1 à 3
	anxiolytique	bromazépam	douleurs neurogènes aiguës	nc	possible avec un antalgique ou un co-analgésique
	antidépresseurs	amitryptyline	douleurs neurogènes chroniques	nc	possible avec un antalgique ou un co-analgésique
	anesthésiques locaux	lidocaïne	douleurs neurogènes	nc	possible avec un antalgique ou un co-analgésique
Palier 1	paracétamol	paracétamol	douleurs faibles	nc	possible avec un antalgique de palier 2
	AINS dérivés de l'acide propionique	kétoprofène	douleurs faibles	nc	possible avec un antalgique de palier 1 à 3
	AINS dérivés de l'acide acétylsalicylique	aspirine	douleurs faibles	nc	peu utilisée
Palier 2	codéine	dihydrocodéine	douleurs modérées	1/12e - 1/7^{e}	possible avec le paracétamol
	tramadol	tramadol	douleurs modérées	1/12^{e}	possible avec le paracétamol
Palier 3	morphine	chlorhydrate de morphine	douleurs intenses	1	possible avec un AINS ou un co-analgésique
		buprénorphine	douleurs intenses	30	possible avec un AINS ou un co-analgésique
		fentanyl	douleurs intenses	100	possible avec un AINS ou un co-analgésique

Fiche Dernier tour

Mise en place et suivi d'un traitement antalgique

Commencer par des antalgiques non morphiniques de palier croissant

- Pour une douleur faible, palier 1 à dose maximale.
- Pour une douleur modérée, palier 2 à dose sous-maximale.
- En cas d'échec ou de douleur intense d'emblée, palier 2 à dose maximale.

En cas d'échec d'un traitement non opioïde bien conduit, l'introduction d'un traitement morphinique ne doit pas être retardée

- Pour la douleur de fond, le traitement commence à 60 mg de morphine à libération prolongée, par voie orale.
- La prescription de morphine comporte des règles précises O :
  - prescrite sur ordonnance sécurisée ;
  - la posologie et la durée sont écrites en toutes lettres ;
  - pour une durée maximale de 28 jours ;
  - systématiquement associée à la prescription de laxatifs ;
  - au besoin associée à la prescription d'antiémétiques ;
  - l'association de co-antalgiques doit toujours être envisagée.
- **Pour les pics douloureux**, les interdoses de morphine à libération rapide sont prescrites toutes les 4 h et correspondent à $1/6^{e}$ de la dose quotidienne de morphine à libération prolongée, par voie orale.
- **En cas de persistance de la douleur**, les doses de morphine sont augmentées, en multipliant par 2 le traitement de fond et les interdoses :
  - il n'existe pas de posologie maximale de morphine ;
  - une titration initiale par voie IV peut être réalisée en cas d'initiation du traitement morphinique en hospitalisation.
- **Un traitement antalgique doit toujours être réévalué régulièrement** O.

ITEM 70

Deuil normal et pathologique

	Tour 1	Tour 2	Tour 3	Dernier tour
Date				

OBJECTIFS

- Distinguer un deuil normal d'un deuil pathologique et argumenter les principes de prévention et d'accompagnement.

LIENS TRANSVERSAUX

ITEM 41 Troubles anxieux, troubles phobiques, troubles obsessionnels compulsifs, troubles conversifs, état de stress post-traumatique et troubles de l'adaptation.

ITEM 44 Risque et conduites suicidaires chez l'enfant, l'adolescent et l'adulte : identification et prise en charge.

ITEM 184 Agitation et délire aigu.

ITEM 285 Troubles de l'humeur. Troubles bipolaires.

CONSENSUS

- Aucune conférence de consensus n'existe à ce jour sur ce thème.

POUR COMPRENDRE…

- Le deuil est une réaction émotionnelle et somatique secondaire à la perte d'un être cher.
- La perte d'un proche engendre un état de stress aigu dont la symptomatologie est variable d'un individu à l'autre.
- Dans le cadre du deuil pathologique, le deuil peut conduire à un état de stress post-traumatique et un syndrome dépressif sévère avec symptomatologie parfois délirante.
- La survenue d'une réaction aiguë à un facteur de stress et sa sévérité dépendent de facteurs de vulnérabilité individuels et de la capacité du sujet à affronter le traumatisme.
- Le deuil est donc l'ensemble des réactions (psychologiques et physiques) normales secondaires à la perte d'un être cher.

I. LE DEUIL NORMAL

- Le deuil normal évolue selon trois phases :
  - la phase initiale : la phase d'impact ou phase de détresse ;
  - la phase dépressive ;
  - la phase d'adaptation.
- La phase d'impact :
  - elle est brève : de quelques heures à quelques jours ;
  - elle est caractérisée par des réactions de stupeur, de sidération et d'hébétude conduisant parfois à un déni de la perte. Des troubles de l'attention ou une désorientation peuvent être présents ;
  - des troubles comportementaux apparaissent : insomnie, anorexie, agressivité ou en contraire repli sur soi ;
  - des symptômes neurovégétatifs d'anxiété peuvent être constatés : tachycardie, transpiration, bouffées de chaleur ITEM 41.
- La phase de dépression réactionnelle :
  - elle est plus longue : de plusieurs semaines à six mois ;
  - elle se manifeste par des symptômes typiques de dépression :
    - psychologiques : tristesse, sentiment de culpabilité, anxiété, sentiment de solitude, colère, désespoir,
    - somatiques : pleurs, insomnie, réveils nocturnes, troubles de l'appétit.
- La phase d'adaptation ou de récupération :
  - elle débute en général six mois après la perte ;
  - elle se caractérise par une adaptation à la perte de l'être cher : reprise des activités habituelles, réadaptation sociale ;
  - le deuil se termine en général un an après la perte de l'être cher ;
  - cette phase est donc marquée par le retour à un fonctionnement normal de l'individu.

II. LE DEUIL PATHOLOGIQUE

Il s'agit d'un véritable état de stress post-traumatique.

A. Facteurs favorisants

- Trouble de la personnalité.
- Antécédents psychiatriques (dépression).
- Isolement social.
- Âge extrême (sujet jeune ou vieux).
- Circonstances violentes ou dramatiques du décès.
- Absence de réaction émotionnelle à l'annonce du décès.
- Persistance de la phase d'impact au-delà de 15 jours.
- Deuil compliqué : il s'agit d'un deuil dont le travail est altéré ne lui permettant pas de s'achever normalement :
  - deuil intensifié : les symptômes sont très marqués avec des réactions de colère, d'agitation sévère ;

– deuil inachevé : le deuil persiste au-delà d'un an avec des accès émotionnels lors de dates rappelant le défunt (anniversaire);
– deuil absent : aucune manifestation de tristesse ou d'anxiété ne sont présentes.

B. Symptômes du deuil pathologique

- Ils sont variables et multiples.
- Troubles dépressifs :
  – survenant au-delà d'un an de deuil;
  – idées suicidaires, préoccupations morbides ITEM 44;
  – repli social, ralentissement psychomoteur, détachement par rapport aux autres, anesthésie psychique;
  – culpabilité;
  – hallucinations autres que celles d'entendre la voix du défunt ITEM 184.
- Troubles anxieux :
  – à type de trouble panique, d'agoraphobie;
  – ils surviennent surtout chez le sujet jeune isolé socialement.
- Épisodes délirant aigus ITEM 184 :
  – à type de bouffées délirantes ou de psychose délirante;
  – les thèmes les plus fréquents sont :
    - culpabilité délirante, ruine,
    - hallucinations visuelles ou auditives possibles;
  – syndrome de stress post-traumatique;
  – syndrome de répétition : il se traduit par des rêves ou des cauchemars répétés reproduisant la scène traumatique avec agitation ou réveils nocturnes;
  – évitements de situations ou d'objets rappelant le proche avec apparition d'une phobie;
  – hyperactivation neurovégétative : insomnie d'endormissement, hypervigilance anxieuse, anorexie, hypersudation, hypersalivation.
- Tout trouble psychiatrique au cours d'un deuil doit faire rechercher un deuil pathologique. 0
- Les risques du deuil pathologique sont : 0
  – risque suicidaire, voire suicide altruiste ITEM 44;
  – risque de passage à l'acte hétéro-agressif;
  – isolement social et désinsertion socioprofessionnelle;
  – abus et dépendance à l'alcool et aux anxiolytiques;
  – aggravation d'une pathologie psychiatrique précédant le deuil.

III. PRINCIPES DE PRÉVENTION ET D'ACCOMPAGNEMENT

- La prévention consiste en la reconnaissance des facteurs de risque de deuil pathologique tout en proposant un soutien psychologique et une déculpabilisation.
- L'entourage doit être impliqué pour éviter le repli social.

- Les mesures d'accompagnement peuvent être :
  - une psychothérapie de soutien : en cas de deuil normal ou compliqué ;
  - un suivi psychiatrique, un traitement antidépresseur en cas de dépression sévère, une psychothérapie ;
  - O une hospitalisation s'impose en cas de syndrome dépressif majeur ou de tableau délirant.
- Des traitements par psychotropes sont à envisager en cas de symptômes invalidants.

Fiche **Dernier tour**

Deuil normal et pathologique

■ Le deuil est l'ensemble des réactions (psychologiques et physiques) normales secondaires à la perte d'un être cher.
■ Il faut en pratique distinguer le deuil normal, d'un deuil compliqué et d'un deuil pathologique.
■ Le deuil normal est constitué de trois phases :
- la phase initiale d'impact : courte, associant des troubles psychologiques et des troubles somatiques ;
- la phase dépressive réactionnelle : elle dure de quelques heures à six mois ;
- la phase d'adaptation : il est caractérise par un retour progressif aux activités habituelles et normales.

■ Le deuil compliqué :
- il constitue un risque de deuil pathologique ;
- deuil intensifié : sévérité des symptômes d'irritabilité, de colère ou de détresse ;
- deuil inachevé : les symptômes dépressifs persistent au-delà de 6 mois ;
- deuil absent : aucune manifestation de tristesse ou d'anxiété n'est présente.

■ Le deuil pathologique :
- il existe des facteurs de risque O (isolement social, trouble de la personnalité, antécédents psychiatriques, décès brutal) ;
- il se caractérise par :
  - l'intensité et la persistance des signes dépressifs > 1 an O,
  - des troubles psychiatriques pathologiques,
  - des troubles comportementaux pathologiques,
  - des symptômes somatiques intenses.

	Deuil normal	Deuil compliqué	Deuil pathologique
Durée de la phase dépressive	< 6 mois	Parfois > 6 mois (deuil inachevé)	> 1 an
Intensité des symptômes dépressifs	+++ à la phase initiale	Parfois absente (deuil absent) ou très marquée (deuil intensifié)	+++
Troubles psychiatriques	Absents	Absents	Présents
Troubles du comportement	À la phase initiale	Absents	Invalidants

■ Les mesures d'accompagnement consistent en :
- l'éducation sur le deuil, une hygiène de vie conservée ;
- une psychothérapie de soutien en cas de deuil normal ou compliqué ;
- un traitement antidépresseur en cas de dépression sévère.

This page intentionally left blank

ITEM 138

Épidémiologie, cancérogenèse, développement tumoral, classification

ITEM 139

Facteurs de risque, prévention et dépistage des cancers

	Tour 1	Tour 2	Tour 3	Dernier tour
Date				

OBJECTIFS

ITEM 138

- Décrire l'épidémiologie des cinq cancers les plus fréquents au plan national chez l'homme et la femme (incidence, prévalence, mortalité) ; expliquer leurs principaux facteurs de cancérogenèse et les conséquences sur la prévention.
- Décrire l'histoire naturelle du cancer.
- Expliquer les bases de classifications qui ont une incidence pronostique.

ITEM 139

- Expliquer et hiérarchiser les facteurs de risque des cancers les plus fréquents chez l'homme et la femme.
- Expliquer les principes de prévention primaire et secondaire.
- Argumenter les principes de dépistage du cancer.

LIENS TRANSVERSAUX

ITEM 4 Évaluation des examens complémentaires dans la démarche médicale : prescriptions utiles et inutiles.

ITEM 5 Indications et stratégies d'utilisation des principaux examens d'imagerie.

Et tous les items de cancérologie.



Sujets tombés aux ECN : 2004

- 2004 : Madame A. est une patiente connue de vous de longue date. Cependant, vous ne l'avez pas revue depuis environ 5 ans, date à laquelle elle a arrêté de suivre une contraception orale. Elle a 48 ans et consulte pour des bouffées de chaleur et des sueurs nocturnes très gênantes depuis 6 mois. Elle n'a pas eu ses règles depuis 13 mois, après deux années de cycles irréguliers. Elle pense être ménopausée, ce qu'elle juge normal car elle a été réglée jeune, à 10 ans. Cuisinière dans un lycée, elle est mariée, avec un chauffeur routier, qui ne rentre que le week-end. Ils ont un enfant de 16 ans en bonne santé.

Il s'agit d'une femme désireuse d'informations ; elle vous pose nombre de questions :
- elle souhaite avoir confirmation de sa ménopause et savoir s'il existe encore un risque de grossesse ;
- elle demande une mesure de la densité osseuse suite à la lecture dans une revue d'un article sur l'ostéoporose ;
- elle est inquiète du risque de cancer et en particulier du cancer du sein. Sa tante maternelle termine une chimiothérapie pour traiter cette maladie ; elle se demande pourquoi elle n'a pas été invitée à participer au dépistage du cancer du sein qui vient d'être récemment mis en œuvre dans le département ;
- elle s'interroge sur l'opportunité d'un traitement substitutif hormonal de ménopause.

L'entretien permet de recueillir les antécédents suivants :
- père, fumeur, décédé d'un infarctus du myocarde à 68 ans ;
- mère en bonne santé ;
- grand-mère paternelle et un oncle paternel atteint d'un diabète de type 2 ;
- tabagisme : 15 paquets-année (10 cigarettes par jour depuis l'âge de 18 ans).

L'examen clinique est normal; elle pèse 75 kg pour une taille de 1,62 m. La tension artérielle est à 136/78 mm Hg.

1) Quels sont les arguments cliniques en faveur du diagnostic de ménopause chez cette femme ? Quelle réponse apporter à son inquiétude du risque de grossesse ?
2) Est-il nécessaire ou utile de réaliser des tests ou examens complémentaires pour confirmer la ménopause ? Justifier votre réponse.
3) Convient-il de prescrire une ostéodensitométrie à cette patiente ? Justifiez votre réponse.
4) Expliquez à cette patiente ce qu'est une campagne de dépistage organisée du cancer du sein dans une population et ce qu'est un dépistage spontané individuel.
5) Compte tenu des critères justifiant un dépistage organisé dans une population, quels sont ceux qui s'appliquent à une campagne de dépistage du cancer du sein, en France, chez les femmes de 50 à 74 ans ?
6) Quels sont parmi les facteurs de risque de cancer du sein ceux que vous retenez chez cette patiente ?
7) Pour répondre à sa crainte des cancers vous proposez à cette patiente un suivi dans le cadre d'une démarche de dépistage et de prévention individuelle. Que lui dites-vous et que faites-vous ?
8) Que dites-vous à la patiente à propos de ses interrogations sur le traitement hormonal substitutif de ménopause (THS) ?

CONSENSUS 

- Coloscopie virtuelle. Avis sur les actes, HAS, janvier 2010 http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-02/avis_coloscopie_virtuelle.pdf

POUR COMPRENDRE….

- L'incidence, la prévalence et la mortalité sont les principaux outils d'étude de l'épidémiologie des cancers.
- Les cancers agressifs sont caractérisés par un taux de mortalité proche du taux d'incidence, et les cancers de meilleurs pronostics par un taux de mortalité très inférieur au taux d'incidence.

- Dans la population générale, les cinq cancers les plus fréquents sont les cancers mammaire, prostatique, colorectal, pulmonaire et des voies aérodigestives supérieures (VADS).
- L'incidence des cancers dépend de l'âge, du sexe et de l'exposition à des facteurs de risque spécifiques.
- Les principaux facteurs de risque de cancer restent les intoxications alcooliques, tabagiques et l'alimentation. L'impact des agents infectieux et des expositions professionnelles reste sous-estimé.
- En France, les cancers du sein, du col de l'utérus et du côlon sont les seuls cancers à bénéficier d'un dépistage systématique dans la population générale.
- Entre 1980 et 2000, l'incidence globale des cancers a augmenté de 63 % pour atteindre 280 000 nouveaux cas en 2000, dont près de 60 % d'homme.
- En 2000, le cancer représentait la seconde cause de décès en France (27 % des décès) derrière les maladies cardiovasculaires (29 % des décès).

I. ÉPIDÉMIOLOGIE DES CINQ PRINCIPAUX CANCERS

A. Outils

- Plusieurs outils sont disponibles pour étudier l'épidémiologie du cancer :
  - **l'incidence** : nombre de nouveaux cas diagnostiqués chaque année et rapportés au nombre de personnes exposées. En France, aucun registre ne recueille ces données de façon systématique. Il existe des registres départementaux, dont les chiffres peuvent être extrapolés au niveau national ;
  - **la prévalence** : nombre total de patients atteints d'un type de cancer à un instant donné. La prévalence est d'autant plus élevée que l'incidence est élevée et la survie prolongée. En France, aucun chiffre officiel de prévalence n'est disponible, seules des estimations sont publiées ;
  - **la mortalité** : nombre de décès annuels imputables au cancer. Ces chiffres sont recueillis à partir des causes de décès précisées sur les certificats de décès. Ces chiffres sont publiés chaque année et permettent d'estimer l'incidence et la prévalence des cancers.
- Comme le rappelait le rapport sur l'épidémiologie des cancers publié par l'INSERM en 2000 : « L'examen de l'incidence et de la mortalité suggère d'emblée que ces deux indicateurs sont tous deux à prendre en compte si on veut appréhender correctement le poids des maladies cancéreuses en ce début de millénaire. »

B. Incidence

1. Incidence globale

- Entre 1980 et 2000, l'incidence globale des cancers a augmenté (+63 %, *tableau 138/139-I*), pour atteindre 280 000 nouveaux cas en 2000, dont près de 60 % d'hommes.
- En 2000, les taux d'incidences globaux étaient de :
  - 286 nouveaux cas/100 000 personnes/an pour les deux sexes ;
  - 350 nouveaux cas/100 000 hommes/an ;
  - 226 nouveaux cas/100 000 femmes/an.

Tableau 138/139-I. Nombre total de nouveaux cas de cancers, toutes histologies confondues, en France métropolitaine (source : www.ecosante.fr)

Année	Nombre de nouveaux cas de cancer
1980	170 177
1985	187 837
1990	211 073
1995	241 989
2000	278 253

2. Incidence par localisation

0 ■ D'après les derniers chiffres disponibles, le cancer présentant l'incidence la plus élevée est le cancer du sein, devant le cancer de la prostate, puis les cancers colo-rectaux, pulmonaires et des voies aérodigestives supérieures (*tableau 138/139-II*).

C. Mortalité

1. Mortalité globale

■ Entre 1980 et 2000, le nombre absolu de décès liés au cancer a augmenté (*tableau 138/139-III*), mais les taux standardisés de mortalité ont diminué, témoignant des progrès réalisés dans le dépistage et le traitement des cancers.

0 ■ En 2000, le cancer représentait la seconde cause de décès en France (27 % des décès) derrière les maladies cardiovasculaires (29 % des décès).

2. Mortalité par localisation

Cependant, cette tendance globale doit être nuancée selon la localisation concernée. Les *figures 138/139-1* et *138/139-2* rapprochent le taux d'incidence du taux de mortalité selon la localisation pour les deux sexes. On distingue clairement :

■ les localisations les plus graves, dont l'incidence est proche de la mortalité :
- poumon, mésothéliome,
- foie, œsophage, pancréas ;

Tableau 138/139-II. Classement des cinq cancers les plus fréquents en France par incidence (incidence/100 000 personnes/an en 2000) (source : www.ecosante.fr)

Rang	Total	Homme	Femme
1	Sein (46)	Prostate (75)	Sein (89)
2	Prostate (36)	Poumon (52)	Côlon-rectum (24)
3	Côlon-rectum (31)	Côlon-rectum (39)	Corps utérin (9)
4	Poumon (30)	VADS	Poumon (9)
5	VADS (22)	Vessie (18)	Ovaire (9)

Tableau 138/139-III. Nombre total de décès par cancers, toutes histologies confondues, en France métropolitaine (source : www.ecosante.fr)

Année	Nombre de décès par cancer
1980	125 144
1985	129 501
1990	135 696
1995	143 662
2000	150 045

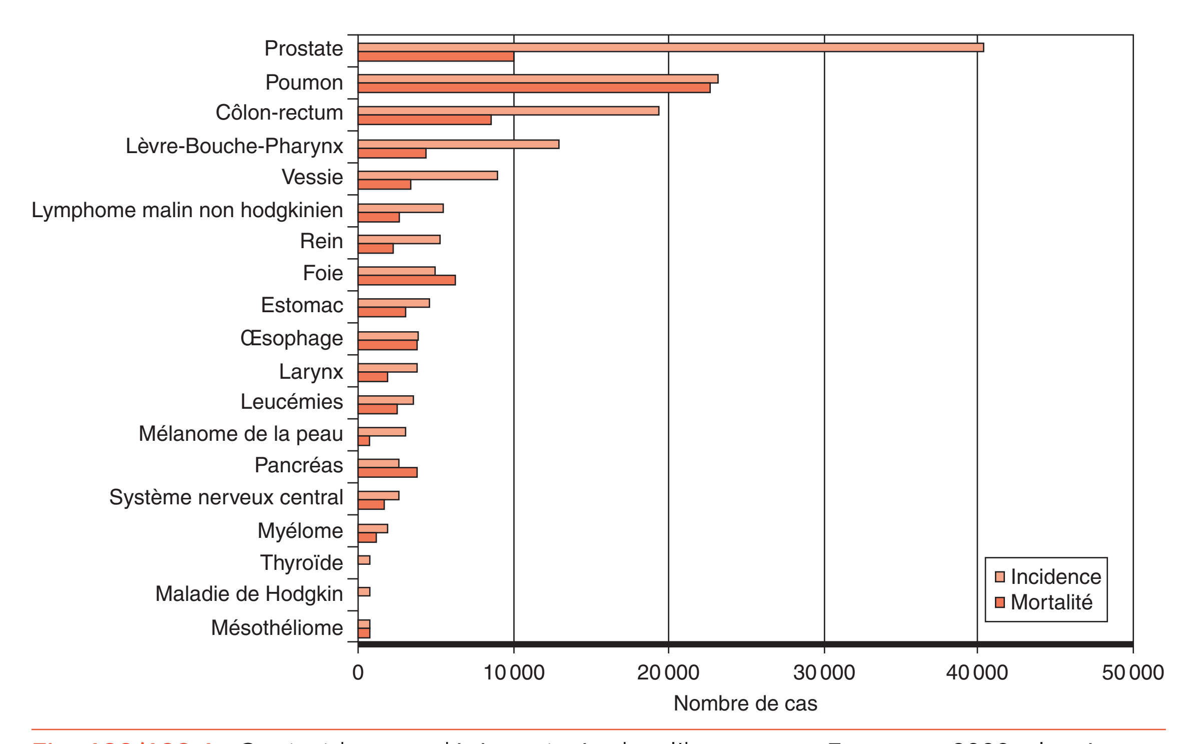


Fig. 138/139-1. Cas incidents et décès estimés chez l'homme, en France en 2000, classés par ordre d'incidence décroissante (source : rapport Inserm 2000).

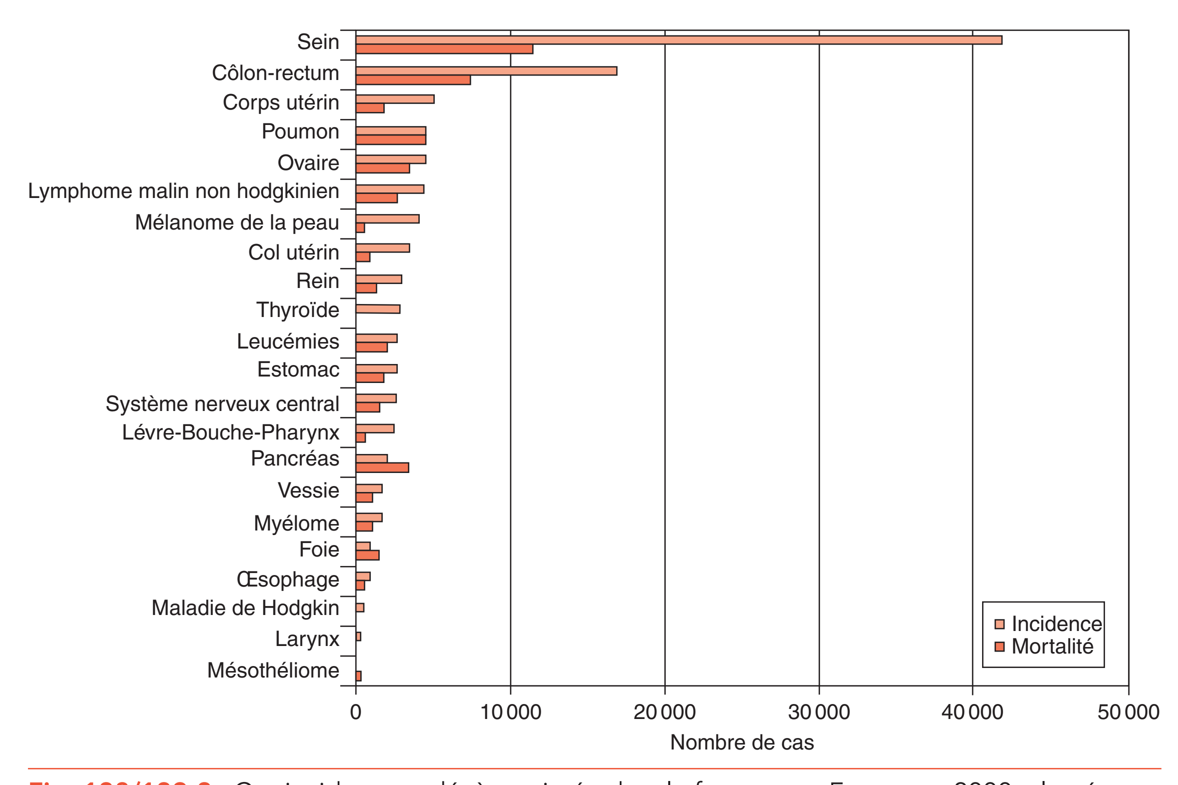


Fig. 138/139-2. Cas incidents et décès estimés chez la femme, en France en 2000, classés par ordre d'incidence décroissante (source : rapport Inserm 2000).

- et les cancers dépistés plus tôt, mieux traités et/ou moins agressifs, dont la mortalité est très inférieure à l'incidence :
  - prostate, sein ;
  - côlon-rectum ;
  - thyroïde.

D. Variations épidémiologiques

1. Variation selon l'âge

■ L'incidence du cancer augmente de façon exponentielle au cours de la vie. Moins de 1 % des cancers se rencontrent avant 15 ans. Le risque croît significativement à partir de 30 ans. Près de 3 cancers sur 4 sont diagnostiqués après 65 ans. Enfin, la courbe de l'incidence des cancers en fonction de l'âge ne s'infléchit qu'après 80 ans.

■ Chez l'homme, l'incidence augmente bien de façon régulière avec l'âge. Chez la femme, il existe une rupture de pente aux environs de 47 ans qui traduit l'importance des cancers liés au contexte hormonal (*fig. 138/139-3*).

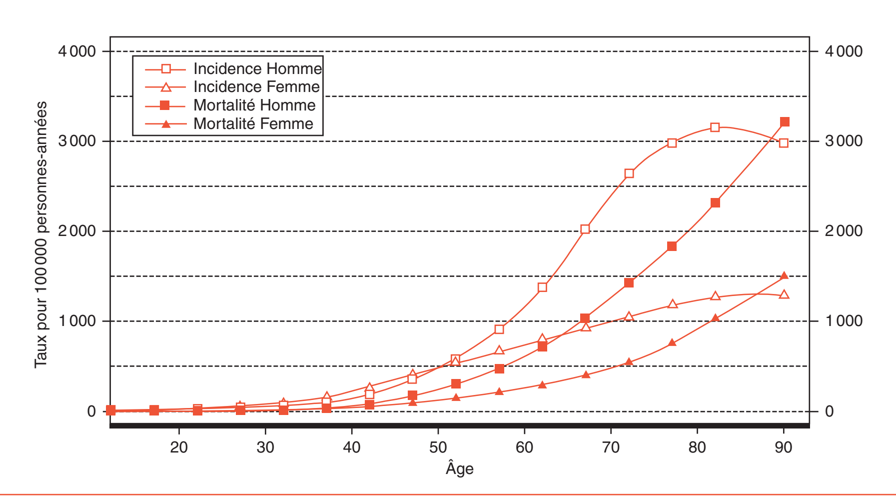


Fig. 138/139-3. Incidence et mortalité estimées par l'âge pour l'année 2000 (source : rapport Inserm 2000).

2. Variation selon le sexe

Le cancer est plus fréquent chez l'homme à tous les âges de la vie (*tableau 138/139-II*). Le pronostic des cancers de l'homme est toujours moins bon que celui des cancers de la femme, témoignant :

■ de l'importance des facteurs de risque exogène chez l'homme, associés à des cancers souvent agressifs (poumon, VADS, œsophage) ;

■ de l'importance des facteurs de risque hormonaux chez la femme, associés à cancers mieux dépistés et mieux traités (sein, endomètre).

3. Variations géographiques

En France, les cancers sont plus fréquents dans le nord et l'est que dans le sud du pays.

4. Variations chronologiques

■ Les localisations cancéreuses dont l'incidence progresse actuellement sont :
- le sein et la prostate, liés au vieillissement de la population et aux mesures de dépistage ;
- le poumon et la vessie chez la femme, liés à l'augmentation du tabagisme féminin dans les années 1960 à 1990 ;
- les cancers cutanés, liés à l'exposition solaire ;
- les hémopathies malignes, sans explications actuellement.

■ Les localisations dont l'incidence diminue sont :
- l'estomac, grâce aux nouveaux modes de conservation des aliments ;

– le col utérin, grâce au dépistage et aux traitements précoces ;
– les VADS chez l'homme, grâce à une diminution de la coexposition à l'alcool et au tabac.

II. FACTEURS DE CANCÉROGENÈSE

A. Physiopathologie

■ Le cancer est une maladie génétique se développant en plusieurs étapes. Plusieurs circonstances sont donc nécessaires au développement de la maladie :

– une prédisposition génétique : les différences d'incidence des cancers chez des individus exposés aux mêmes carcinogènes soulignent l'influence de facteurs individuels de susceptibilité. Ces facteurs peuvent être héréditaires ou non ;
– un facteur environnemental : ces facteurs sont prépondérants et peuvent être modifiables par des mesures individuelles, de santé publique (tabac, alcool) ou par des dispositions réglementaires (exposition professionnelle aux carcinogènes).

■ Globalement, on estime que près de 35 % des décès imputables au cancer sont liés à l'alimentation et au mode de vie, 30 % au tabac, 9 % aux virus et 6 % à l'hérédité. Cette analyse ancienne pourrait cependant être nuancée en fonction du pays étudié et des dernières avancées de l'oncologie.

B. Facteurs environnementaux

1. Tabac

■ Principal carcinogène chez l'homme.

■ Relation dose-effet : risque lié à l'importance de la consommation quotidienne (× 20 si plus de 1 paquet/jour), à la quantité totale de tabac fumé (estimée en paquets-années), et à l'âge de la première cigarette.

■ Tabagisme passif : sa toxicité est également démontrée.

■ Mortalité : le tabac est responsable de 15 % de la mortalité annuelle globale et de 40 % de la mortalité par cancer.

■ Les cancers liés au tabac sont les cancers du poumon, des VADS, de l'œsophage, du pancréas, de la vessie et de l'utérus. O

2. Alcool

■ **Carcinogène important** et cocarcinogène en cas d'association avec le tabac.

■ **Relation dose-effet** : la consommation d'alcool est estimée en grammes d'alcool pur (un verre de vin = 11 g, un verre de bière = 13 g, un verre de liqueur = 15 g).

■ **Mortalité** : l'alcool est responsable de 12,5 % de la mortalité annuelle globale, de 80 % des cancers des VADS et de 60 % des cancers du foie.

■ Les cancers liés à l'alcool sont les cancers des VADS, de l'œsophage, du pancréas, du foie, et du sein. O

3. Alimentation

■ **Généralités** : effet protecteur des légumes et fruits frais, effet délétère des graisses animales et d'une alimentation hypercalorique.

■ **Estomac** : la consommation d'aliments salés ou fumés est un facteur de risque de cancer des VADS, de l'œsophage et de l'estomac. Le rôle d'une contamination microbienne de l'estomac à *Helicobacter pylori* est également démontré.

- **Foie** : la contamination des aliments par des germes synthétisant de l'aflatoxine est un facteur de risque d'hépatocarcinome.
- **Côlon, rectum** : le régime alimentaire occidental, riche en calories et en graisses animales, et pauvre en poissons, légumes frais et fibres végétales, est un facteur de risque de cancer colorectal.
- **Sein, endomètre** : l'obésité est un facteur de risque important de cancer hormono-dépendants chez la femme.
- **Les évolutions alimentaires et les migrations de population permettent d'affirmer le rôle de l'alimentation en facteur de risque des cancers de l'œsophage, de l'estomac, du côlon et du rectum.** O
- **L'obésité est un facteur de risque majeur de cancer hormono-dépendant (sein, endomètre) chez la femme.** O

4. Cancers professionnels

- **Généralités** : l'incidence des cancers professionnels est largement sous-estimée en France. La déclaration de ces cancers et les critères d'imputabilité du cancer à l'exposition sont régis par une réglementation très stricte.
- **Principaux cancers d'origine professionnelle :**
  - cancer du larynx et amiante ;
  - cancer de l'ethmoïde et poussières de bois ;
  - cancer pulmonaire et amiante ;
  - mésothéliome et amiante ;
  - cancer de la peau et dérivés du pétrole ;
  - cancer de la vessie et amines aromatiques.

5. Agents chimiques, physiques

- **Principaux cancers radio-induits :**
  - leucémies ;
  - cancers de la thyroïde ;
  - cancers du sein ;
  - cancers cutanés ;
  - sarcomes.
- **Cancers induits par les rayons ultraviolets** : cancers cutanés.
- **Principaux cancers induits par des médicaments :**
  - chimiothérapies anticancéreuses et hémopathies secondaires ;
  - immunosuppresseurs et d'hémopathies ou certains cancers solides.
- Les traitements hormonaux substitutifs sont associés à faible augmentation de l'incidence des cancers hormono-dépendants. Le traitement par le tamoxifène est associé à un risque accru de cancer de l'endomètre . O

6. Agents infectieux

- **Généralités** : virus, bactéries et parasites peuvent être responsables de cancers chez des patients immunodéprimés, mais également chez des patients à l'immunité conservés.
- **Papillomavirus** : ces virus sont responsables du cancer du col utérin, de l'anus, du pénis, et de cancers des VADS non liés au tabac ou à l'alcool.

- **EBV** : ce virus est responsable du lymphome de Burkitt, de certains lymphomes B, et du cancer du rhino-pharynx.
- **HBV** : ces virus, en association avec une contamination par l'aflatoxine, sont un important facteur de risque de carcinome hépatocellulaire.
- ***Helicobacter pylori*** : la gastrite à *H. pylori* est un facteur de risque de cancer de l'estomac, mais également de lymphomes associés aux muqueuses, parfois à distance du site de l'infection.
- ***Schistosoma haematobium*** : la bilharziose est un facteur de risque de carcinome épidermoïde de vessie.

C. Facteurs endogènes

1. Cancers héréditaires

- **Formes dominantes** :
  - la transmission d'un oncogène selon un mode autosomique dominant a été authentifiée dans plusieurs types de cancer ;
  - formes rares : néoplasies endocriniennes multiples de type 1 et gène *MEN1*, néoplasies endocriniennes multiples de type 2 et gène *RET* ;
  - formes fréquentes : cancer du sein familial et gène *BRCA*.
- **Formes récessives** :
  - la transmission d'une mutation d'un anti-oncogène selon un mode autosomique récessif a été découverte dans plusieurs situations ;
  - situations rares mais historiquement importantes : rétinoblastome et gène *Rb*, syndrome de Li-Fraumeni et gène *p53* ;
  - maladies plus fréquentes : polypose adénomateuse familiale et gène *APC*.
- **Incertitudes épidémiologiques** :
  - d'un point de vue épidémiologique, la présence d'une histoire familiale ou personnelle de cancer constitue un facteur de risque important de développer la maladie ;
  - actuellement, cette association épidémiologique n'est pas toujours expliquée par des mutations génétiques uniques. Une prédisposition génétique ou environnementale pourrait expliquer cette association.

2. Immunosuppression

L'immunosuppression est un facteur de risque majeur de néoplasie hématologique ou solide. O

III. FACTEURS DE RISQUE DES CANCERS LES PLUS FRÉQUENTS CHEZ L'HOMME ET LA FEMME

A. Cancer du sein

- **Facteurs environnementaux** :
  - facteurs nutritionnels : obésité, alimentation riche en graisses animales et pauvre en fruits et légumes ;
  - facteurs médicamenteux : traitement hormonal substitutif de la ménopause ;
  - radiations ionisantes : notamment l'irradiation thoracique d'un lymphome de Hodgkin.

- **Facteurs endogènes** :
  - mastopathies bénignes : hyperplasie atypique, carcinome lobulaire *in situ* ;
  - vie génitale longue :
    - puberté précoce, ménopause tardive,
    - nulliparité ou première grossesse après 30 ans,
    - absence d'allaitement prolongé ;
  - gène de susceptibilité :
    - 5 % des cancers du sein sont liés à la présence d'une mutation du gène de la famille *BRCA*,
    - transmission autosomique dominante,
    - 90 % des femmes porteuses de la mutation présenteront un cancer du sein. Une association avec le cancer de l'ovaire est également décrite.

O
- L'exposition prolongée aux œstrogènes favorise le cancer du sein.

B. Cancer de la prostate

- **Facteurs environnementaux** : facteurs nutritionnels : alimentation riche en graisses animales.
- **Facteurs endogènes** :
  - antécédents familiaux ;
  - antécédent personnel de vasectomie ;
  - taux élevé d'hormones sexuelles.

C. Cancer colorectal

- **Facteurs environnementaux** : **facteurs nutritionnels** : alimentation riche en acides gras saturés d'origine animale, pauvre en fibres, pauvre en fruits et légumes.
- Facteurs endogènes :
  - maladies inflammatoires : rectocolite hémorragique, maladie de Crohn ;
  - gènes de susceptibilité :
    - 5 % des cancers colorectaux sont liés à la présence d'une mutation génétique connue,
    - polypose adénomateuse familiale : *PAF*, transmission autosomique dominante, pénétrance élevée, transformation maligne inéluctable avant 60 ans,
    - cancers héréditaires sans polypose : *HNPCC*, transmission autosomique dominante, pénétrance élevée, transformation maligne fréquente avant 50 ans, association au cancer de l'ovaire et au cancer de l'endomètre.

D. Cancer du poumon

- **Facteurs environnementaux** :
  - tabac ;
  - exposition professionnelle : amiante, arsenic, beryllium, cadnium, chrome, nickel, fer, goudrons, suies, inhalation de particules radioactives ;
  - le rôle des infections virales n'est pas encore clairement établi.
- **Facteurs endogènes** : aucun facteur actuellement reconnu.

E. Cancer des VADS

- **Facteurs environnementaux** :
  - tabac ;
  - alcool ;

– l'exposition professionnelle aux poussières de bois est un facteur de risque d'adénocarcinome de l'ethmoïde ;
– l'infection par EBV est un facteur de risque de carcinome indifférencié du nasopharynx.

- **Facteurs endogènes** : aucun facteur actuellement reconnu.

F. Cancer de la vessie

- **Facteurs environnementaux** :
  – tabac ;
  – exposition professionnelle : les amines aromatiques et leurs dérivés hydroxylés halogénés et sulfonés (tableau français n° 15 des maladies professionnelles) ; dérivés de l'aniline ; hydrocarbures polycycliques ; dérivés industriels du tryptophane ; arsenic ;
  – facteurs médicamenteux : phénacétine, cyclophosphamide ;
  – irradiation pelvienne ;
  – infections : bilharziose urinaire.
- **Facteurs endogènes** : aucun facteur actuellement reconnu.

G. Cancer du corps utérin

- **Facteurs environnementaux** :
  – facteurs nutritionnels : obésité ;
  – facteurs médicamenteux : tamoxifène.
- **Facteurs endogènes** : aucun facteur actuellement reconnu.

H. Cancer de l'ovaire

- **Facteurs environnementaux** : aucun facteur actuellement reconnu.
- **Facteurs endogènes** :
  – vie génitale longue :
    - puberté précoce, ménopause tardive,
    - nulliparité ou première grossesse après 30 ans,
    - absence d'allaitement prolongé ;
  – gène de susceptibilité : certains cancers de l'ovaire sont liés à la présence d'une mutation du gène de la famille BRCA.

IV. CONSÉQUENCES SUR LA PRÉVENTION

A. Définitions

- **Prévention** : ensemble des actions qui concourent à empêcher l'apparition d'une maladie, ses complications ou ses séquelles :
  – la prévention primaire vise à éviter l'apparition de la maladie, c'est-à-dire à supprimer l'exposition aux facteurs de risque avant qu'ils n'aient induit de pathologie ;
  – la prévention secondaire vise à en limiter les conséquences, c'est-à-dire à dépister des états bénins, précancéreux, ou cancéreux à un stade précoce, afin de pouvoir optimiser les chances de guérison du patient.

- **Dépistage** : recherche d'une maladie débutante au stade infraclinique, c'est-à-dire chez une personne en bonne santé apparente, qu'elle présente des facteurs de risque spécifiques ou non :
  - le dépistage individuel est laissé à l'initiative des patients et médecins ;
  - le dépistage systématique est une action de santé publique initiée par les pouvoirs publics.
- **Propriétés du dépistage** : un test de dépistage doit remplir plusieurs critères :
  - cibler une maladie ayant une prévalence élevée dans la population testée, afin d'obtenir des résultats significatifs ;
  - cibler une maladie grave, mais potentiellement curable au stade précoce ;
  - avoir recours à un premier test simple, peu cher, sans danger et reproductible. Ce test doit avoir une valeur prédictive négative élevée, afin de ne pas risquer de « manquer » un cancer ;
  - avoir recours à un second test de confirmation débouchant sur une attitude diagnostique et thérapeutique validée et efficace. À l'inverse, ce test doit avoir une valeur prédictive positive élevée, afin de ne pas porter de diagnostic de cancer « par excès » ;
  - être évalué régulièrement dans le temps et dans l'espace, et être remis en cause en cas de modification démographique ou médicale majeure. Le but d'un dépistage est de diminuer la mortalité spécifique du cancer ciblé.

B. Prévention primaire : mesures engagées en France

O
- Le tabac et l'alcool sont les cibles prioritaires des mesures de prévention :
  - par les restrictions de vente aux mineurs ;
  - par l'interdiction de fumer dans les lieux publics ;
  - par la réglementation de la publicité ;
  - par le choix d'une fiscalité dissuasive.
- Les campagnes de vaccination constituent des mesures de prévention primaire :
  - O vaccination systématique des jeunes filles contre HPV afin de prévenir le cancer du col de l'utérus ;
  - la vaccination contre HBV peut être considérée comme une mesure de prévention du carcinome hépatocellulaire.
- Plusieurs types de campagnes de sensibilisation existent :
  - la sensibilisation contre les maladies sexuellement transmissibles constitue une mesure de prévention contre les cancers induits par HPV, EBV ou le VIH ;
  - la prévention de l'excès d'irradiation solaire est le sujet de campagnes saisonnières de sensibilisation ;
  - enfin, les informations de bonnes conduites alimentaires sont également apparentées à des mesures de prévention primaire.
- La prévention des cancers professionnels reste peu développée dans notre pays.

C. Prévention secondaire

Découverts fortuitement, après dépistage individuel ou dépistage systématique, seuls certains cancers se prêtent à des mesures de prévention secondaires :

- cancer du col utérin : le dépistage de dysplasies cervicales par frottis vaginal puis biopsies de l'ensemble du col peut indiquer une exérèse chirurgicale du col, ou conisation, qui évitera son évolution vers un cancer ;
- cancer du côlon : au cours d'une coloscopie, l'exérèse de polypes précancéreux permet d'éviter leur évolution vers la malignité ;
- cancer de la peau : l'exérèse de nævi suspects permet de diagnostiquer des états précancéreux et d'éviter leur évolution vers la malignité ;
- cancers ORL : quelles que soient les localisations évoquées, le diagnostic et la prise en charge d'un état précancéreux peuvent permettre d'éviter l'évolution vers un cancer invasif.

D. Dépistages individuels

- **Cancer de la prostate :**
  - dosage du taux sanguin de PSA pour les hommes après 50 ans ;
  - rythme indéterminé ;
  - n'a jamais prouvé son intérêt en termes d'incidence du cancer de prostate ou de mortalité globale ;
  - ce dépistage individuel est actuellement discuté, car tous les cancers de prostate dépistés ne progressent pas vers une maladie agressive.
- Autres cancers :
  - en fonction des antécédents familiaux et personnels ;
  - exemples : polyadénomatose familiale et cancer colorectal, *HNPCC* et cancer colorectal, porteurs des gènes *BRCA1/2* et cancer mammaire, hépatite B chronique ou cirrhose et carcinome hépatocellulaire, etc.

E. Dépistages systématiques dans la population générale

- **Cancer du sein :**
  - mammographie sur invitation systématique pour les femmes de 50 à 74 ans ;
  - invitations lancées tous les 2 ans ;
  - intérêt sur la mortalité globale par cancer du sein dans cette population ;
  - nécessite un taux de participation de 60 % dans la population dépistée.
- **Cancer du col de l'utérus :**
  - frottis cervicaux au cours d'une consultation gynécologique pour les femmes de 20 ans à 60 ans ;
  - prélèvement à renouveler tous les 2 ans ;
  - intérêt sur l'incidence des cancers du col. L'intérêt sur la mortalité globale par cancer du col de l'utérus n'a pas été prouvé ;
  - participation élevée indispensable à l'efficacité de la prise en charge.



- **Cancer colorectal :**
  - recherche de saignement occulte dans les selles des hommes et femmes de 45 à 74 ans ;
  - prélèvement à renouveler tous les un ou deux ans ;
  - intérêt sur la réduction de la mortalité par cancer colorectal ;
  - la positivité de l'examen conduit à la réalisation d'une vidéo-coloscopie ou, dans certains cas, d'une coloscopie virtuelle.

CONSENSUS

Indications de la coloscopie virtuelle (HAS, 2010)

Vidéo-coloscopie incomplète

La HAS considère que la coloscopie virtuelle peut être proposée après une vidéo-coloscopie incomplète. Dans cette indication, le choix d'une méthode d'exploration tiendra compte de la cause de cet échec de vidéo-coloscopie, de l'indication d'exploration colique (type de lésion colique recherchée) et des comorbidités du patient. En date de ce rapport, il n'existe pas suffisamment de données publiées pour formaliser la place respective des alternatives à la vidéo-coloscopie dans ce contexte.

Diagnostic de symptômes coliques

La HAS considère qu'un patient présentant des symptômes coliques évocateurs de tumeur relève d'une exploration par vidéo-coloscopie. La coloscopie virtuelle pourra constituer une alternative en cas de :

- refus d'exploration par vidéo-coloscopie après information complète et loyale du patient ;
- de comorbidités, essentiellement cardio-respiratoires, compromettant la sécurité de la vidéo-coloscopie.

Dépistage de patients à risque moyen de cancer colorectal

La HAS considère :

- que la coloscopie virtuelle ne répond pas aux exigences d'un test de première ligne de dépistage organisé des patients à risque moyen de cancer colorectal ;
- que la vi déo-coloscopie doit être proposée en première intention chez un patient à risque moyen de cancer colorectal, et présentant un test fécal positif de saignement occulte dans les selles. Dans cette situation et conformément à l'avis du groupe national de suivi du dépistage organisé, la HAS considère que la coloscopie virtuelle peut être proposée en cas de comorbidités remettant en cause la sécurité de la vidéo-coloscopie. Dans ce même contexte, la HAS considère qu'il n'est pas possible de statuer sur la situation du refus de vidéo-coloscopie. Cette interrogation nécessite de consulter les instances de pilotage du programme de dépistage du cancer colorectal en vue d'apporter une réponse coordonnée, mais aussi afin de mener une extraction de données spécifiques issues de ce programme. La HAS va ainsi évaluer spécifiquement cette question et sollicitera les parties impliquées par cette interrogation.

Dépistage de patients à risque élevé de cancer colorectal

La HAS considère que le dépistage d'un patient à risque élevé de cancer colorectal relève d'une exploration par vidéo-coloscopie. La coloscopie virtuelle peut être proposée en cas de :

- refus d'exploration par vidéo-coloscopie après information complète et loyale du patient ;
- de comorbidités, essentiellement cardio-respiratoires, compromettant la sécurité de la vidéo-coloscopie.

Dépistage de patients à risque très élevé de cancer colorectal

La HAS considère que le dépistage d'un patient à risque très élevé de cancer colorectal relève exclusivement d'une exploration par vidéo-coloscopie.

Contre-indications à la pratique de la coloscopie virtuelle

Comme pour toute procédure tomodensitométrique, la grossesse est considérée comme une contre-indication absolue, nécessitant d'en exclure la possibilité chez la femme en âge de procréer, notamment en l'absence de contraception efficace. Les contre-indications absolues à la procédure d'insufflation concernent les situations de suspicion de perforation colique, de syndrome occlusif complet, de sigmoïdite diverticulaire, de colite aiguë, de phase de cicatrisation après polypectomie supracentimétrique ou mucosectomie endoscopique.

D'autres situations nécessitent une appréciation particulière du ratio bénéfice/risque de coloscopie virtuelle (contre-indications relatives), comme les antécédents récents (< 3 mois) de chirurgie abdominale, herniaire ou de résection colorectales partielles, les maladies inflammatoires chroniques intestinales, les lésions proctologiques susceptibles de compromettre la tolérance d'introduction d'une sonde rectale, une incontinence anale compliquant la phase d'insufflation colique, des troubles mentaux ou une insuffisance respiratoire sévère compromettant la coopération du patient.

V. CANCÉROGENÈSE, DÉVELOPPEMENT TUMORAL

- **Des altérations génétiques :**
  - le cancer résulte d'une succession de mutations génétiques au sein d'une cellule ;
  - ces mutations peuvent concerner deux types de gènes :
    - proto-oncogènes, qui deviennent des oncogènes : ces gènes favorisent la croissance et la multiplication cellulaire. Leur mutation est un événement dominant, qui doit toucher un seul allèle du gène pour transformer une cellule ; exemples : *EGFR*, *RAS* ;
    - anti-oncogènes, ou gènes suppresseur de tumeur : ces gènes sont les gardiens du génome et du cycle cellulaire. Leur mutation est un événement récessif, qui doit toucher les deux allèles du gène pour provoquer une instabilité génétique et favoriser la transformation de la cellule ; exemple : *p53*.
- **Un processus multi-étapes** :
  - initiation : première altération génétique d'une cellule normale, sans modification phénotypique ; étape unique, rapide, irréversible ;
  - promotion : altérations génétiques successives conduisant à des modifications microscopiques de la cellule ; étape multiple, progressive, irréversible ;
  - progression : perte de la différenciation, du contrôle du cycle et de la multiplication cellulaire. Développement de cellule maligne sous forme clonale.
- **Des cellules malignes anarchiques** :
  - immortalité : allongement de la vie cellulaire par altération des phénomènes de sénescence cellulaire, notamment grâce à l'activité des télomérases qui maintiennent la longueur des télomères ;
  - divisions rapides et incontrôlées : perte du contrôle du cycle cellulaire, divisions rapides des cellules, défaut de réparation de l'ADN, instabilité génétique, accumulation des anomalies génétiques ;
  - dédifférenciation :
    - perte de certains caractères phénotypiques de différenciation cellulaire,
    - perte de l'inhibition de contact,
    - acquisition d'un pouvoir migratoire,
    - capacité à établir des métastases ;
  - néoangiogenèse : capacité à stimuler la synthèse de nouveaux vaisseaux.

■ **Un processus longtemps indolent** :

– le développement du processus de transformation puis de croissance tumorale reste longtemps asymptomatique (pour le patient) et indétectable (pour les techniques d'imagerie actuelles) ;

– on estime que le seuil de détection est actuellement fixé à 1 cm^3, ce qui correspond à un total de 10^9 cellules ;

O – **la tumeur représente un seul clone cancéreux au début de l'évolution, puis l'instabilité génétique favorise l'émergence de plusieurs autres clones tumoraux, constituant une hétérogénéité tumorale.**

■ **Une croissance rapide** : en l'absence de traitement, la croissance de la masse tumorale des cancers solides suit une courbe gompertzienne (*fig. 138/139-4*) :

– la croissance est lente au début (initiation, promotion, progression) ;

– puis devient quasi exponentielle (multiplication incontrôlée) ;

– avant de ralentir (contraintes mécaniques et physiologiques liées à la masse tumorale).

■ **Le temps de doublement tumoral** :

O – est le nombre de jours avant qu'une tumeur ne double de volume ;

– est d'autant plus court que la tumeur est agressive ;

– est de 4 jours dans une leucémie aiguë, 60 jours dans un cancer du poumon, 100 jours dans un cancer du sein.

■ **Un diagnostic tardif** :

– 30 temps de doublement entre la première cellule cancéreuse et la masse de 1 mm^3 = 10^9 cellules ;

– 10 temps de doublement entre la masse de 1 mm^3 et le décès du patient (10^{12} cellules).

■ **Un risque métastatique important** :

– métastases par voie lymphatique :

• lymphangite,

• atteinte ganglionnaire locorégionale,

• la dissémination lymphatique concerne la grande majorité des cancers ;

– métastases par voie hématogène régionale : voie porte : pour les tumeurs digestives, les cellules tumorales cheminent par le tronc porte vers le foie, puis le système cave inférieur ;

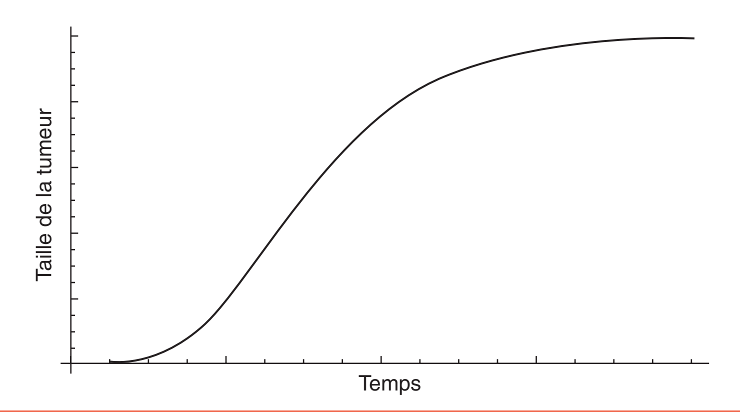


Fig. 138/139-4. Tumorale selon la courbe de Gompertz.

- métastases par voie hématogène générale :
  - voie cave : pour toutes les tumeurs, les cellules tumorales cheminent par les veines caves, puis le cœur droit vers les poumons. Une recirculation artérielle est ensuite possible (voir voie artérielle),
  - voie artérielle : pour les tumeurs pulmonaires, les cellules tumorales cheminent par les veines pulmonaires, puis le cœur gauche vers le cerveau, les surrénales, le foie, les os, etc. ;
- métastases par cavité anatomique :
  - voie péritonéale,
  - voie pleurale.

VI. CLASSIFICATIONS

■ **But** : regrouper les patients selon des groupes pronostiques afin d'établir une attitude diagnostique et/ou thérapeutique adaptée. 0

■ **Classification de l'état général** :

- échelle de l'OMS (*performans status*) :
  - 0 : activité normale,
  - 1 : activité restreinte pour des activités physiques importantes,
  - 2 : arrêt de travail, allité < 50 % du temps,
  - 3 : allité > 50 % du temps,
  - 4 : grabataire ;
- échelle de Karnofsky :
  - 100 % : normal,
  - 50 % : besoin d'aide et de soins médicaux,
  - 30 % : hospitalisation nécessaire,
  - 0 % : décédé.

■ **Classification anatomique**, TNM :

- classification internationale établie pour chaque cancer par les groupes de travail de l'Union internationale contre le cancer (UICC) ;
- fondée sur l'extension de la maladie au niveau de la tumeur primitive (T), des ganglions (*nodes*, N) et des métastases (M) ;
- peut être établie sur une imagerie (préfixe « c » pour *clinical*) ou sur une pièce de résection chirurgicale (préfixe « p » pour *pathological*) ;
- tumeur primitive – T :
  - Tx : renseignements insuffisants,
  - T0 : indécelable,
  - Tis : carcinome *in situ*,
  - T1-T4 : selon la taille de la tumeur ;
- adénopathies – N :
  - Nx : renseignements insuffisants,
  - N0 : indécelable,
  - N1-N3 : selon nombre, taille, et territoires des adénopathies ;

- métastases – M :
  - Mx : renseignements insuffisants,
  - M0 : indécelable,
  - M1 : métastase.

■ **Autres classifications anatomiques** :

- stades : regroupant plusieurs TNM de pronostic et traitements proches ;
- spécifiques d'organe : cancer gynécologique et FIGO, par exemple.

■ **Classifications pathologiques** :

- grade histologique (toutes tumeurs) ;
- grade histopronostique (sein, prostate).

Fiche **Dernier tour**

Épidémiologie, cancérogenèse, facteurs de risque dépistage des cancers

Épidémiologie des cinq principaux cancers

Outils

■ L'incidence correspond au nombre de nouveaux cas diagnostiqués chaque année et rapportés au nombre de personnes présentes dans la population étudiée.
■ La prévalence correspond au nombre total de patients atteints d'un type de cancer à un instant donné.
■ La mortalité correspond au nombre de décès annuels imputables au cancer.

Incidence

■ L'incidence globale des cancers atteint 280 000 nouveaux cas en 2000, soit un taux d'incidence de 286 nouveaux cas/100 000 personnes/an pour les deux sexes.
■ Le cancer présentant l'incidence la plus élevée est le cancer du sein, devant le cancer de la prostate, puis les cancers colorectaux, pulmonaires et des voies aérodigestives supérieures 0.

Mortalité

■ En 2000, le cancer représentait la seconde cause de décès en France (27 % des décès) derrière les maladies cardiovasculaires (29 % des décès) 0.
■ On distingue clairement les localisations les plus graves dont l'incidence est proche de la mortalité (poumon, mésothéliome, foie, œsophage, pancréas) et les cancers dépistés plus tôt, mieux traités et/ou moins agressifs dont la mortalité est très inférieure à l'incidence (prostate, sein, côlon-rectum, thyroïde).

Variations épidémiologiques

■ Selon l'âge : l'incidence du cancer augmente de façon exponentielle au cours de la vie.
■ Selon le sexe : le cancer est plus fréquent chez l'homme à tous les âges de la vie.
■ Selon la géographie : les cancers sont plus fréquents dans le nord et l'est de la France.
■ Selon les époques : les localisations cancéreuses dont l'incidence progresse actuellement sont le sein, la prostate, les cancers cutanés, les hémopathies malignes et les cancers liés au tabagisme féminin.

Facteurs de cancérogenèse

Physiopathologie : le cancer est une maladie génétique se développant en plusieurs étapes. Globalement, on estime actuellement qu'une majorité des décès imputables au cancer sont liés à l'alimentation et au mode de vie (dont le tabac, l'alcool et l'obésité), alors qu'une minorité est liée aux virus et à l'hérédité.
Facteurs environnementaux :
■ Le tabac est le principal carcinogène chez l'homme.
■ Les cancers liés au tabac sont les cancers du poumon, des VADS, de l'œsophage, du pancréas, de la vessie et de l'utérus 0.
■ L'alcool est un carcinogène important et cocarcinogène du tabac.
■ Les cancers liés à l'alcool sont les cancers des VADS, de l'œsophage, du pancréas, du foie et du sein 0.
■ Les évolutions alimentaires et les migrations de population permettent d'affirmer le rôle de l'alimentation en facteur de risque des cancers de l'œsophage, de l'estomac, du côlon et du rectum.
■ L'obésité est un facteur de risque majeur de cancer hormono-dépendant (sein, endomètre) chez la femme 0.
■ L'incidence des cancers professionnels est largement sous-estimée en France.

Fiche Dernier tour

Facteurs endogènes :

■ Les cancers héréditaires peuvent être liés à la transmission d'un oncogène selon un mode autosomique dominant (néoplasies endocriniennes multiples de type 1 et gène *MEN1*, cancer du sein et gène *BRCA*…) ou récessif (polypose adénomateuse familiale et gène *APC*…).

■ L'immunosuppression est un facteur de risque majeur de néoplasie hématologique ou solide O.

Conséquences sur la prévention

Définitions

■ Prévention : ensemble des actions qui concourent à empêcher l'apparition d'une maladie, ses complications ou ses séquelles.

■ Dépistage : recherche d'une maladie débutante au stade infraclinique, qu'elle présente des facteurs de risque spécifiques ou non.

Prévention primaire : mesures engagées en France

■ Le tabac et l'alcool sont les cibles prioritaires des mesures de prévention O.

■ Les campagnes de vaccination constituent des mesures de prévention primaire (HPV et cancer du col O ; HBV et carcinome hépatocellulaire).

■ Les campagnes de sensibilisation sont dirigées contre les infections sexuellement transmissibles (cancers induits par HPV, EBV ou le VIH), l'excès d'irradiation solaire (cancers cutanés) et les mauvaises habitudes alimentaires.

Prévention secondaire

Seuls certains cancers se prêtent à des mesures de prévention secondaires (cancer du col utérin, du côlon, de la peau, ORL).

Dépistages systématiques dans la population générale

■ Cancer du sein : mammographie sur invitation systématique pour les femmes de 50 à 74 ans.

■ Cancer du col de l'utérus : frottis cervicaux au cours d'une consultation gynécologique pour les femmes de 20 ans à 60 ans.

■ Cancer colorectal : recherche de saignement occulte dans les selles des hommes et femmes de 45 à 74 ans.

Cancérogenèse, développement tumoral

■ **Des altérations génétiques** :
- le cancer résulte d'une succession de mutations génétiques au sein d'une cellule, concernant deux types de gènes : proto-oncogènes (*EGFR*, *RAS*) et anti-oncogènes (*p53*) ;
- un processus multi-étapes : initiation puis promotion puis progression et développement d'un clone tumoral.

■ **Des cellules malignes anarchiques** :
- immortalité ;
- perte du contrôle du cycle cellulaire ;
- dédifférenciation ;
- néoangiogenèse.

■ La tumeur représente un seul clone cancéreux au début de l'évolution, puis l'instabilité génétique favorise l'émergence de plusieurs autres clones tumoraux, constituant une hétérogénéité tumorale O.

■ **Une croissance rapide** : le temps de doublement tumoral est le nombre de jours avant qu'une tumeur ne double de volume O. Il est d'autant plus court que la tumeur est agressive (4 jours dans une leucémie aiguë, 100 jours dans un cancer du sein).

■ **Un risque métastatique important** : métastases par les cavités anatomiques ou par voie lymphatique, hématogène régional ou, enfin, hématogène générale.

Fiche Dernier tour

Classifications

■ En oncologie, le but des classifications est de regrouper les patients selon des groupes pronostiques afin d'établir une attitude diagnostique et/ou thérapeutique adaptée 0.

■ **Classification de l'état général** :
- échelle de l'OMS (*performans status*) :
  - 0 : activité normale,
  - 1 : activité restreinte pour des activités physiques importantes,
  - 2 : arrêt de travail, allité < 50 % du temps,
  - 3 : allité > 50 % du temps,
  - 4 : grabataire ;
- échelle de Karnofsky :
  - 100 % : normal,
  - 50 % : besoin d'aide et de soins médicaux,
  - 30 % : hospitalisation nécessaire,
  - 0 % : décédé.

■ **Classification anatomique**, TNM :
- fondée sur l'extension de la maladie au niveau de la tumeur primitive (T), des ganglions (*nodes*, N) et des métastases (M) ;
- peut être établie sur une imagerie (préfixe « c » pour *clinical*) ou sur une pièce de résection chirurgicale (préfixe « p » pour *pathological*) ;
- tumeur primitive – T :
  - Tx : renseignements insuffisants,
  - T0 : indécelable,
  - Tis : carcinome *in situ*,
  - T1-T4 : selon la taille de la tumeur ;
- adénopathies – N :
  - Nx : renseignements insuffisants,
  - N0 : indécelable,
  - N1-N3 : selon nombre, taille et territoires des adénopathies ;
- métastases – M :
  - Mx : renseignements insuffisants,
  - M0 : indécelable,
  - M1 : métastase.

This page intentionally left blank

ITEM 140

Diagnostic des cancers : signes d'appel et investigations cliniques, stadification, pronostic

	Tour 1	Tour 2	Tour 3	Dernier tour
Date				

OBJECTIF

- Décrire les principes du raisonnement diagnostique en cancérologie.

LIENS TRANSVERSAUX

ITEM 1 La relation médecin-malade. L'annonce d'une maladie grave. La formation du patient atteint de maladie chronique. La personnalisation de la prise en charge médicale

ITEM 4 Évaluation des examens complémentaires dans la démarche médicale : prescriptions utiles et inutiles

ITEM 5 Indications et stratégies d'utilisation des principaux examens d'imagerie

ITEM 138 Cancer : épidémiologie, cancérogenèse, développement tumoral, classification

ITEM 139 Facteurs de risque, prévention et dépistage des cancers



Sujets tombés au concours de l'Internat : 2000

- 2000, Nord : Un patient de 50 ans vous est adressé par son médecin traitant pour lésion ulcérée du bord latéral droit de la langue. L'état dentaire est déplorable avec une parodontopathie importante, de nombreuses caries. L'interrogatoire met en évidence un alcoolo-tabagisme ancien.
  1) Quels éléments de votre examen de l'ulcération linguale devront faire considérer cette lésion comme un cancer *a priori* ?
  2) L'anatomopathologie confirme qu'il s'agit d'un carcinome épidermoïde. Au terme du bilan, la lésion est classée T3 N2b M0. Sur quels critères repose cette classification ?
  3) Le patient a beaucoup maigri car la douleur linguale ne lui permet pas de se nourrir. Après prescription de 2 grammes d'aspirine par jour pendant 15 jours sans effet, son médecin lui a prescrit du dextropropoxyphène (*Antalvic*), 4 comprimés par jour, sans effet notable. Comment allez-vous calmer sa douleur ?
  4) Une radiothérapie est prévue dans le programme thérapeutique. a) Quelle complication majeure à long terme devez-vous redouter ? b) Comment la prévenir ?
  5) Le traitement a permis une rémission complète. À quel rythme instituez-vous la surveillance post-thérapeutique ? Sur quels examens ?

CONSENSUS

- Chaque localisation tumorale fait l'objet de recommandations spécifiques indiquées dans les chapitres correspondants.

POUR COMPRENDRE...

- La majorité des cancers sont diagnostiqués à un stade symptomatique.
- Aucun signe clinique n'est spécifique d'un cancer.
- Le diagnostic de cancer doit donc être suspecté devant des arguments épidémiologiques, cliniques et radiologiques concordants.
- Un cancer est défini histologiquement : le diagnostic d'un cancer ne peut donc
0 être affirmé que par un examen histologique d'un prélèvement d'un tissu.
- Le bilan d'un patient suspect d'être atteint d'un cancer a trois objectifs :
  - affirmer le diagnostic : c'est le diagnostic positif ;
  - déterminer le stade du cancer : c'est le bilan d'extension ;
  - déterminer l'état du patient ; c'est le bilan préthérapeutique.
- Les facteurs liés au patient (l'hôte) influencent de façon importante l'efficacité et
0 les traitements antitumoraux : l'évaluation globale du patient est donc essentielle.

I. SIGNES D'APPEL

- Les circonstances de découverte d'un cancer sont multiples, du dépistage à la métastase symptomatique.

Aucun signe clinique n'est spécifique d'un cancer : le diagnostic d'un cancer n'est
0 donc pas clinique.

A. Signes généraux possibles

1. Altération de l'état général

Une altération de l'état général est souvent présente avec :

- perte de poids inexpliquée avec syndrome cachectique ;
- anorexie ;
- asthénie ;
- dépression.

Ces signes sont le plus souvent progressifs sur plusieurs mois mais parfois ils peuvent s'aggraver en quelques semaines (exemple des leucémies, des tumeurs germinales, du carcinome à petites cellules du poumon).

2. Fièvre au long cours

Elle peut s'expliquer par :

- la nécrose tumorale (libération de cytokines pro-inflammatoires) ;
- une surinfection :
  - une infection chronique ou récidivante doit faire suspecter l'implication d'un cancer ;
  - exemple : une pneumopathie récidivant dans le même territoire pulmonaire doit faire rechercher un cancer ;
- paranéoplasique.

3. Syndromes paranéoplasiques

Ils sont parfois au premier plan :

- définition : ce sont des manifestations indirectes de la tumeur se produisant à distance de la tumeur ;
- ils sont souvent révélateurs du cancer, régressent avec le cancer et réapparaissent avec la rechute.

a) Troubles endocriniens

- Syndrome de sécrétion inappropriée de l'ADH (SIADH) :
  - ce syndrome est lié à une hypersécrétion d'arginine vasopressine, l'hormone antidiurétique de l'homme ;
  - les signes cliniques sont ceux d'une hyponatrémie (nausées, vomissements, confusion voire convulsion) ;
  - les cinq critères pour retenir le diagnostic de SIADH (diagnostic d'exclusion) sont :
    - hyponatrémie hypotonique,
    - osmolalité urinaire supérieure à l'osmolalité plasmatique,
    - absence d'œdème ou d'hypovolémie,
    - excrétion urinaire sodée maintenant l'équilibre de la balance sodée,
    - fonction rénale, surrénale et thyroïdienne normales. ;
  - le SIADH est fréquemment observé en cas de carcinome à petites cellules du poumon dans 75 % des cas, mais aussi les cancers ORL.
- Syndrome de Cushing paranéoplasique avec sécrétion d'ACTH-*like* :
  - il se manifeste surtout par des une hypertension artérielle, une amyotrophie, une hyperpigmentation cutanée et une excitabilité ;
  - biologiquement : on retrouve une hypokaliémie, une hyperglycémie et une alcalose métabolique ;
  - le diagnostic est porté sur une élévation de cortisol libre urinaire sur 24 heures, du cortisol sanguin et salivaire à minuit ; sur les tests de freinage et sur l'élévation de l'ACTH plasmatique ;
  - il se voit surtout en cas de carcinome à petites cellules du poumon et de tumeurs carcinoïdes mais aussi en cas de thymomes, de cancer du pancréas et de carcinome médullaire de la thyroïde.
- Hypocalcémie : elle peut être liée à des métastases ostéoblastiques (cancer du sein, de la prostate ou du poumon), à un déficit en vitamine D, à une hypomagnésémie sévère par perte rénale, à une hypoparathyroïdie ou à une sécrétion de calcitonine (carcinome médullaire de la thyroïde).
- Ostéomalacie : avec hypophosphatémie, hyperphosphaturie, vitamine D3 indosable et phosphatases alcaline élevées (cancer de la prostate, cancer du poumon et myélome).
- Hypoglycémie : insulinomes, hépatocarcinomes et tumeurs stromales (GIST), corticosurrénalomes et lymphomes.

b) Troubles hématologiques

- Polyglobulie par sécrétion d'érythropoïétine (cancer du rein, hépatocarcinome, hémangioblastome du cervelet, sarcomes).

- Anémie (diminution de sécrétion de l'EPO, CIVD, microangiopathie thrombotique).
- Autres : polyglobulie, thrombocytose, thrombopénie.
- Thrombose veineuse profonde : très fréquente chez les patients atteints de cancer, mode de révélation fréquent des cancers pancréatiques ou pelviens.

c) Troubles neurologiques

- Un syndrome paranéoplasique neurologique est retrouvé chez près de 5 % des patients atteints de cancer.
- Il existe de nombreux tableaux neurologiques possibles.
- Syndrome myasthénique :
  - il se manifeste par une diplopie, un ptosis, une dysphonie associés à une faiblesse musculaire s'aggravant à l'effort ;
  - un traitement d'épreuve d'inhibiteurs de l'acétylcholinestérase (*Tensilon*, edrophonium chlorure) permet d'améliorer les troubles neurologiques ;
  - on peut retrouver dans le sérum des anticorps bloquant fortement les récepteurs d'acétylcholine post-synaptiques ;
  - on la rencontre surtout en cas de thymomes malins.
- Syndrome de Lambert-Eaton :
  - le mécanisme physiopathologique repose sur l'inhibition pré-synaptique par des anticorps de la libération d'acétylcholine contrôlée par les canaux calciques ;
  - il se manifeste par une asthénie importante liée à une fatigabilité musculaire associée à des myalgies et des troubles neurovégétatifs tels que la sécheresse buccale ;
  - le traitement d'épreuve avec *Tensilon* (edrophonium chlorure) est inefficace ;
  - on peut mettre en évidence des anticorps anti-VGCC (anti-*voltage-gated calcium channel*) chez 85 % des patients, comme occasionnellement des anticorps anti-Hu ;
  - on le rencontre essentiellement chez les patients porteurs de cancer à petites cellules du poumon.
- Neuropathies périphériques :
  - neuropathie sensitivomotrice : fréquente, le mécanisme physiopathologique n'est pas élucidé ;
  - neuropathie sensitive subaiguë de Denny-Brown : installation progressive sur plusieurs semaines de paresthésies principalement distales, de douleurs, de sensibilité profonde diminuée et de dysfonctions autonomes précoces chez un patient porteur de carcinomes à petites cellules du poumon. Des anticorps anti-Hu peuvent être retrouvés.
- Dégénérescence cérébelleuse subaiguë :
  - elle se manifeste par une ataxie progressive dysarthrie, une diplopie, des vertiges, et un nystagmus ;
  - on peut retrouver des anticorps anti-Yo, anti-Hu, anti-Tr et anti-VGCC ;
  - on la rencontre surtout en cas de tumeurs gynécologiques et de cancer à petites cellules du poumon.

d) Troubles cutanés (dermatomyosite et polymyosite, acanthosis nigricans)

- Acanthosis nigricans :
  – il se caractérise par un épaississement velouté de la peau hyperpigmenté atteignant en prédilection les régions du cou, des aisselles et inguinales mais aussi les zones de flexion des doigts et des orteils, la plante des pieds et les paumes des mains ;
  – on le rencontre essentiellement en cas de tumeur gastrique mais aussi en cas de cancer de l'utérus, des ovaires et de la prostate.
- Dermatomyosite :
  – elle se caractérise par un exanthème liliacée au niveau des paupières, du nez, des joues, du thorax associé à une faiblesse des muscles proximaux des membres ;
  – le diagnostic repose sur les données de l'examen clinique, l'augmentation des enzymes musculaires (CPK et aldolase) mais de façon inconstante, les données de l'électromyogramme et surtout sur les résultats de la biopsie musculaire qui seule permet d'affirmer le diagnostic avec certitude.

B. Signes en lien avec une extension tumorale directe locale ou métastatique

- Perception d'une masse ou d'une adénopathie : en général, les masses tumorales sont dures, insensibles et fixées. 0
- Des douleurs peuvent être à l'origine des symptômes inauguraux :
  – ces douleurs sont liées à l'inflammation du tissu envahi (douleur osseuse, compression nerveuse, envahissement pleural) ou à des complications (fractures pathologiques, perforation) ;
  – elles sont donc le plus souvent inflammatoires ;
  – elles peuvent être nociceptives et/ou neurogènes.
- Symptômes fonctionnels :
  – toux, dyspnée, hémoptysie en cas d'atteinte pulmonaire ;
  – dysphagie, trouble du transit, ictère, hémorragie digestive en cas d'atteinte hépato-gastro-intestinale ;
  – confusion, signes déficitaires moteurs ou sensitifs en cas de tumeurs cérébrales ;
  – toujours évoquer l'implication d'un cancer dans une hémorragie extériorisée.
- Signes de compression :
  – œdème des membres inférieurs ;
  – syndrome cave supérieur ;
  – compression médullaire ou radiculaire ;
  – rétention aiguë d'urine.
- Signes d'insuffisance médullaire (anémie, infections, hémorragies) :
  – ces signes sont le plus souvent d'apparition récente, d'aggravation progressive et rebelles au traitement standard ;
  – ils peuvent être responsables d'urgences médicales (hypercalcémie, insuffisance rénale, syndrome cave supérieur) ou chirurgicales (occlusion, perforation colique d'un cancer du côlon, compression médullaire).

II. INVESTIGATIONS CLINIQUES

A. Première étape : l'interrogatoire

- L'interrogatoire(en particulier le contexte) doit être évalué avec attention et rigueur.

0

- Il faut rechercher des antécédents personnels ou familiaux de cancer :
  - en faveur d'une prédisposition familiale ;
  - moins de 1 % des cancers sont véritablement héréditaires, et pour 5 à 10 % des cancers, il existe des associations familiales faisant soupçonner un rôle génétique important.

- Il faut suspecter une prédisposition génétique en cas de :
  - sujet jeune ;
  - plusieurs cas familiaux ;
  - cancer bilatéral ;
  - plusieurs cancers chez un même sujet non liés épidémiologiquement.

- Prédispositions des cancers coliques :
  - polypose familiale ;
  - syndrome de Lynch, qui se distingue par l'absence de polypose généralisée ;
  - syndrome de Gardner : polypose familiale associée à des kystes épidermoïdes, de tumeurs desmoïdes et d'ostéomes et de tumeurs cérébrales ;
  - syndrome de Turcot qui associe polypes et tumeurs cérébrales et lié à des mutations du gène *APC* et d'autre part une mutation des gènes de réparation de l'ADN de type *MLH1, MSH2, PMS1* ou *PMS2* ;
  - syndrome de Peutz-Jeghers-Touraine, maladie autosomique dominante marquée par l'association d'une polypose gastro-intestinale hamartomateuse, d'une pigmentation mélanique cutanéomuqueuse. Elle est liée à une mutation du gène suppresseur de tumeur *LKB1-STK11*.
- Prédispositions des cancers du sein :
  - syndrome BRCA1/2 : de transmission autosomique dominante :
    - les gènes *BRCA1* et *BRCA2* sont des gènes de réparation de l'ADN,
    - il est responsable de formes familiales de cancer du sein et/ou de l'ovaire à début précoce, et compte pour 3 à 4 % de tous les cancers du sein,
    - on le suspecte devant un excès de cas atteints de cancer du sein dans la même branche parentale (paternelle ou maternelle), un âge au diagnostic précoce, un excès de formes bilatérales, l'association à un cancer de l'ovaire (quel que soit l'âge), et la présence d'un cancer du sein chez un apparenté masculin ;
  - syndrome de Li-Fraumeni : ce syndrome associe les cancers du sein, des sarcomes, mais également des hémopathies malignes, des tumeurs cérébrales et des corticosurrénalomes, les mutations constitutionnelles des gènes *BRCA1/2*.

- Il faut rechercher l'exposition à des carcinogènes d'origine environnementale **0**
ITEM 139 :
  - tabagisme (cancer du poumon, de la vessie) ;
  - prise régulière d'alcool (cancer œsophagien, des voies aérodigestives) ;
  - infection chronique connue (hépatite B, hépatite C, HPV, VIH, bilharziose) qui sont la cause de 20 % des cancers dans le monde :
    - les virus de l'hépatite B et C peuvent favoriser la survenue de cancers du foie,
    - les papillomavirus humains sont associés au développement des cancers du col de l'utérus et de l'oropharynx,
    - le virus d'Epstein-Barr (EBV) peut provoquer des lymphomes (de Burkitt, maladie de Hodgkin, lymphomes malins non hodgkiniens) et des cancers du nasopharynx,
    - le virus du sida peut entraîner des sarcomes de Kaposi et des lymphomes malins non hodgkiniens,
    - certaines bactéries peuvent aussi être à l'origine de cancers : la plus connue est l'*Helicobacter pylori,* qui peut favoriser la survenue d'un cancer de l'estomac ;
  - surexposition aux rayonnements ultraviolets naturels et artificiels :
    - il s'agit d'un facteur de risque majeur dans le développement des cancers de la peau,
    - il faut rechercher des expositions excessives au soleil, principalement des expositions intermittentes et intenses pendant l'enfance ;
  - des pratiques sexuelles à risque, la profession ;
  - antécédent d'irradiation (sarcome radio-induit) ;
  - antécédent de chimiothérapie à base d'alkylant (leucémies) ;
  - traitement hormonal substitutif (cancer du sein et de l'endomètre) ;
  - les antécédents médicaux et chirurgicaux.
- Il faut rechercher des expositions professionnelles à risque :
  - l'exposition est souvent très longue (entre 20 ans et 30 ans) ;
  - les principaux carcinogènes d'origine professionnelle sont : l'amiante, l'arsenic, le benzène, le chrome, le chlorure de vinyle, les amines aromatiques, les hydrocarbures aromatiques polycycliques, le nickel, les poussières de bois ou de cuir, les rayonnements ionisants (*tableau 140-I*).

Tableau 140-I. Principaux carcinogènes d'origine professionnelle

Produit	Cancer
Amiante	Cancer du poumon, mésothéliome
Amines aromatiques	Cancer de la vessie
Arsenic	Cancer pulmonaire, cutané et hépatocarcinome
Benzène	Leucémie
Bischlorométhylether	Cancer du poumon
Chlorure de vinyle	Hépatocarcinome
Chrome (certains composés)	Cancer du poumon

(*Suite*)

Tableau 140-I. Suite

Produit	Cancer
Goudrons, huiles, brais de houille, suies de combustion du charbon	Cancer du poumon, de la peau et de la vessie
Huiles minérales	Cancer cutané
Nickel (grillage des mattes)	Cancer du poumon, des cavités nasales
Oxyde de fer (fumées et poussières)	Cancer du poumon
Poussières de bois	Cancer des cavités nasales et des sinus
Rayonnements ionisants	Leucémies, cancer du poumon, de la peau et des os

- Il faut rechercher des pathologies à risque du cancer suspecté, exemples :
  - cryptorchidie et cancer du testicule ;
  - rectocolite inflammatoire et cancer du côlon ;
  - cirrhose et hépatocarcinome.
- Il faut évaluer l'état général très précisément :
  - poids, perte de poids : une perte de poids > 5 % en 1 mois ou 10 % en 6 mois définit une dénutrition ;
  - évaluation de l'activité générale en utilisant l'échelle de Karnosky ou le score ECOG (échelle de l'OMS) (*tableaux 140-II* et *140-III*).

Tableau 140-II. Échelle de l'OMS

Score	Description
0	Pleinement actif – Le malade peut exercer son activité normale sans aucune restriction
1	Restreint dans les activités physiques fatigantes, mais, en ambulatoire, pouvant exercer une activité sans contraintes physiques importantes : activité domestique légère, bureau, etc.
2	Patient ambulatoire et capable de s'occuper de lui-même pour ses soins personnels, mais incapable d'activité professionnelle ou à la maison. Debout plus de 50 % de la journée
3	Ne pouvant faire que le minimum pour ses soins personnels. Confiné au lit ou à la chaise plus de 50 % de la journée
4	Complètement handicapé dans sa vie, confiné au lit ou à la chaise, nécessitant l'assistance pour sa toilette et ses soins quotidiens

Tableau 140-III. Échelle de Karnofsky

Définition	%	Critères
Capable de mener une activité normale et de travailler Pas besoin de soins particuliers	100	Normal Pas de plaintes Pas d'évidence de maladie
	90	Capacité d'une activité normale Signes ou symptômes mineurs en relation avec la maladie
	80	Activité normale avec effort Signes ou symptômes de la maladie

Incapable de travailler Capable de vivre à domicile et subvenir à la plupart de ses besoins	70	Capacité de subvenir à ses besoins Incapable d'avoir une activité normale et professionnelle active
	60	Requiert une assistance occasionnelle mais est capable de subvenir à la plupart de ses besoins
	50	Requiert une assistance et des soins médicaux fréquents
Incapable de subvenir à ses besoins Requiert un équivalent de soins institutionnels ou hospitaliers	40	Invalide Requiert des soins et une assistance importants
	30	Sévèrement invalide Hospitalisation nécessaire Traitement actif de soutien nécessaire
	20	Extrêmement malade Hospitalisation nécessaire Traitement actif de soutien nécessaire
	10	Mourant Mort imminente
	0	Décédé

- La symptomatologie doit être caractérisée :
  - descriptions de symptômes révélateurs (type, mode d'installation, évolution) ;
  - signes d'accompagnement.

B. Seconde étape : l'examen clinique

- Il doit être complet et systématique.
- Toutes les caractéristiques cliniques d'une masse doivent être reportées dans le dossier médical avec si possible schéma daté et signé, prise de photographies.
- Il comprend en général :
  - palpation de toutes les aires ganglionnaires ;
  - touchers pelviens ;
  - examen cutané complet (cicatrices, nævus, tuméfaction) ;
  - examen endobuccal ;
  - palpation des seins et de la thyroïde ;
  - recherche d'épanchement (ascite, épanchement pleural) ;
  - examen neurologique ;
  - palpation des structures osseuses.
- Le terrain doit être apprécié :
  - état cardiovasculaire (recherche d'insuffisance cardiaque, artériopathie oblitérante des membres inférieurs) ;
  - état respiratoire (recherche de dyspnée) ;
  - état hépatique et rénal ;
  - troubles neurologiques (maladie de Parkinson, démence) ;
  - état psychiatrique (dépression, psychose sous-jacente) ;

C. Troisième étape : les examens d'imagerie ITEMS 4 et 5

- Ils n'affirment pas le diagnostic mais confortent la suspicion et permettent de guider le prélèvement histologique ou cytologique. 0

- Radiographies standard :
  – elles sont peu utiles car souvent normales (radiographie du poumon et cancer bronchique, ASP et cancer du côlon) ;
  – il existe quelques exceptions : les mammographies dans le cancer du sein.
- Scanner sans et avec injection de produit de contraste :
  – il est utile pour l'exploration cérébrale, cervicale, thoracique, abdominale et pelvienne ;
  – il est utile pour guider les biopsies (poumon, foie, parties molles) ;
  – pour l'exploration des structures osseuses, pelviennes cérébrales et des tissus mous, l'IRM est en revanche plus utile.
- Échographie :
  – elle est utile pour l'exploration pelvienne (prostate, utérus, ovaires), hépatique et mammaire ;
  – elle est également utile pour guider les prélèvements histologiques (biopsie mammaire, prostatique et hépatique).
- IRM avec injection de gadolinium (séquence pondérée en T1 et T2) :
  – elle permet de caractériser avec précision les structures cérébrales, pelviennes, hépatiques et des tissus mous ;
  – parfois utile pour les tumeurs du sein chez les sujets jeunes.
- Scintigraphie osseuse :
  – ce n'est pas un examen de première intention ;
  – c'est un examen de médecine nucléaire ;
  – elle permet de détecter avec une grande sensibilité une hyperactivité ostéoblastique ;
  – elle est utilisée pour le dépistage de métastases osseuses, en particulier dans le cancer du sein et de la prostate ;
  – en revanche, il existe de nombreux faux positifs (arthrose, fracture par exemple).
- Tomographie par émission de positons (TEP) :
  – c'est un examen de médecine nucléaire ;
  – elle utilise le marqueur 18-fluorodéoxyglucose ;
  – c'est un examen fonctionnel qui permet de détecter les tumeurs avec une activité métabolique intense supérieure aux tissus normaux ;
  – son seuil de sensibilité est d'environ 1 cm et certaines tumeurs ne fixent pas le marqueur car elles ont une activité métabolique faible ;
  – ses indications sont de plus en plus nombreuses dans le bilan d'extension des cancers.

D. Quatrième étape : les examens morphologiques endoscopiques

- L'endoscopie est complémentaire des examens radiologiques apportant des informations concernant la taille, la localisation, l'aspect des tumeurs.
- Elle permet de réaliser les prélèvements biopsiques.
- Elle permet parfois de réaliser des gestes thérapeutiques (pose de prothèse).

- Elle est utile dans les tumeurs aérodigestives, bronchique, œsogastroduodénale, colorectale, urologique et utérine.
- Elle peut être couplée à une échographie : c'est l'écho-endoscopie dont l'avantage est de pouvoir analyser finement l'envahissement pariétale, la diffusion locorégionale et l'atteinte ganglionnaire.
- L'écho-endoscopie est utile dans les tumeurs pancréatiques, gastriques, biliaires et rectales.

E. Cinquième étape : la confirmation du diagnostic → l'examen anatomopathologique

Le diagnostic de cancer ne peut être affirmé que sur l'examen histologique ou cytologique d'un prélèvement biologique. O

- L'analyse cytologique porte sur des cellules isolées tandis que l'analyse histologique porte sur un tissu permettant outre l'analyse cytologique, l'analyse de l'architecture et du tissu.
- L'analyse histologique est plus fiable que l'analyse cytologique.
- Un prélèvement cytologique peut être obtenu par :
  - prélèvement à l'aiguille fine (ponction d'une masse du sein ou de la thyroïde, d'un ganglion), éventuellement sous contrôle échographique ;
  - prélèvement d'un liquide biologique (ascite, épanchement pleural) ;
  - prélèvement lors d'une expectoration ;
  - prélèvement lors d'un brossage bronchique au cours d'une fibroscopie ;
  - frottis cervico-vaginal.
- Un prélèvement histologique peut être obtenu par :
  - biopsie dirigée sous scanner ou échographie ;
  - biopsie au cours d'une endoscopie (gastrique, bronchique, colorectale) ;
  - microbiopsie d'une masse mammaire ;
  - biopsie chirurgicale :
    - biopsie lors d'une chirurgie invasive (laparotomie, thoracotomie),
    - biopsie lors d'une cœlioscopie.
- Un examen anatomopathologique négatif n'exclut pas le diagnostic. Il faut alors le plus souvent réaliser un autre prélèvement.
- Dans des cas très rares, les résultats d'un examen histologique ne sont pas attendus pour un traitement antitumoral (exemple d'un patient en insuffisance respiratoire aiguë par envahissement nodulaire pulmonaire associée à une masse testiculaire avec élévation des hCG > 50 000 UI/ml).
- L'analyse histologique inclut :
  - l'affirmation de la nature maligne du prélèvement ;
  - la caractérisation du type histologique ;
  - de préciser les facteurs histopronostiques :
    - grade histologique : utile dans le cancer du sein (score de Scarff-Bloom), cancer de la prostate (score de Gleason), sarcome des tissus mous,

  - index mitotique : nombre de cellules en mitose par unité de champ (utile en particulier dans le cancer du sein),
  - la présence d'emboles tumoraux vasculaires ou lymphatiques,
  - engainement périnerveux,
  - cellules tumorales dans les ganglions prélevés ;
- de préciser l'extension de la tumeur :
  - localisation précise de la tumeur,
  - extension aux structures de voisinage,
  - atteinte des berges de l'exérèse chirurgicale ;
- de réaliser des analyses supplémentaires :
  - utiles pour le diagnostic, le pronostic ou la prédiction de réponse au traitement,
  - par méthode immunohistochimique : elle permet l'évaluation de l'expression d'une protéine d'intérêt (exemple : les récepteurs hormonaux dans le cancer du sein, la protéine HER2 dans le cancer du sein),
  - par méthode biologique moléculaire permettant la recherche de translocation chromosomique (FISH), de gène de fusion (RT-PCR), de mutations (PCR) ou d'amplifications (FISH ou CGH-*array*) ;
- parfois, l'examen histologique met en évidence une tumeur maligne sans que l'examen clinique ou que les examens radiologiques ne mettent en évidence de tumeur (5 % à 10 % des cancers) ;
- l'examen immunohistochimique permet parfois de donner des orientations quant à l'origine la plus probable ;
- pour les adénocarcinomes (*tableau 140-IV*), on se base sur l'expression de plusieurs marqueurs dont les cytokératines (CK7 et CK20), les récepteurs hormonaux, le PSA et le TTF1.

Tableau 140-IV. Caractéristiques immunohistochimiques des cytokératines 7 et 20 des adénocarcinomes

CK7+ CK20-	CK7+ CK20+	CK7- CK20+	CK7- CK20-
ADK poumon ADK sein ADK thyroïde ADK endomètre ADK ovaire non mucineux	ADK urothélial ADK pancréas ADK biliaire ADK gastrique ADK ovaire mucineux	Cancer colorectal	Hépatocarcinome ADK rénal ADK prostate

ADK, adénocarcinome.
CK, cytokératine.

F. Sixième étape : le bilan du cancer → évaluation de l'extension de la maladie par un bilan d'extension

■ Le bilan d'extension est essentiel car il détermine la stratégie thérapeutique à adopter : un cancer localisé à l'organe peut être curable ; au contraire, un cancer métastatique est le plus souvent incurable.

■ Le bilan d'extension est adapté à chaque type d'organe et comprend :

- bilan clinique : recherche de douleurs osseuses, d'une hépatomégalie, d'une ascite, de signes neurologiques déficitaires ou de métastases cutanées ;

– bilan radiologique : il comprend au minimum :
  - radiographie thoracique,
  - échographie abdominale,
  - le plus souvent, un scanner thoraco-abdomino-pelvien sera réalisé. Celui-ci permet, en particulier en cas de maladie métastatique, de suivre les dimensions de différentes métastases,
  - en fonction du type et de l'agressivité, ces examens pourront être complétés par des examens plus spécifiques (IRM cérébrale, IRM pelvienne, scintigraphie osseuse, TEP-TDM) ;

– bilan biologique : il comprend :
  - bilan hépatique : ASAT, ALAT, gamma-GT, PAL, bilirubine totale et libre à la recherche de métastases hépatiques,
  - NFS : à la recherche d'une insuffisance médullaire,
  - calcémie et PAL : à la recherche de métastases osseuses,
  - marqueurs tumoraux : ils ne sont utiles que pour le suivi en cas d'élévation initiale. Ils n'ont pas de valeur diagnostique ou pronostique dans la majorité des cancers. Dans certains cancers, ils ont une valeur pronostique : AFP O (alpha-fœto-protéine), hCG et LDH dans les tumeurs germinales non séminomateuses ; AFP dans l'hépatocarcinome ; PSA et cancer de la prostate (un PSA > 100 ng/ml traduit de façon certaine une maladie métastatique), SCC (*Squamous Cell Carcinoma*) dans les cancers épithéliaux ; CA 15-3 et cancer du sein ; CA 125 et cancer de l'ovaire ; CA 19-9 et pancréas, cholangiocarcinome ; ACE et côlon, sein, tumeurs digestives ;

> Le plus souvent, les marqueurs tumoraux n'ont de valeur que s'ils sont positifs pour suivre l'évolution du cancer. O

– plus rarement, le bilan d'extension comprendra des examens endoscopiques :
  - fibroscopie bronchique ou ORL,
  - fibroscopie œsogastroduodénale,
  - coloscopie,
  - cytoscopie.

■ Bilan du patient : évaluation des comorbidités : O

– elles doivent être recherchées car elles influencent la décision thérapeutique ;

– le cancer d'un patient peut être résécable mais le patient non opérable ;

– il est clinique et paraclinique ;

– il évalue :
  - état général : il est évalué par l'échelle de l'OMS,
  - état cardiovasculaire : antécédents cardiologiques, traitement cardiologique, ECG, échographie cardiaque (avant adriamycine ou 5-FU), voire coronarographie,
  - état respiratoire : antécédents, radiographie de thorax, gaz du sang, voire EFR (avant chimiothérapie par bléomycine, VEMS avant lobectomie ou pneumectomie),

- état rénal : ionogramme sanguin, clairance de la créatinémie (avant cisplatine),
- état neurologique (avant cisplatine, oxaliplatine),
- état psychologique : antécédent psychiatrique,
- état nutritionnel : perte de poids, albuminémie.

III. STADIFICATION ITEM 1

- La stadification a une valeur pronostique.
- La stadification est nécessaire pour la stratégie thérapeutique.
- Elle repose le plus souvent sur l'extension locale, régionale et à distance de la tumeur.
- La classification la plus utilisée est la classification TNM :
  - T pour l'extension tumorale primitive : du cancer *in situ* au cancer envahissant les organes de voisinages, noté T4 ;
  - N pour l'envahissement des ganglions régionaux ;
  - M pour les métastases à distance.
- Une tumeur T0 est indétectable, une tumeur Tx est non stadée.
- De même, une tumeur N0 n'a pas d'envahissement ganglionnaire, une tumeur Nx ne peut pas être évaluée.
- Une tumeur M0 n'est pas métastatique, une tumeur Mx ne peut pas être évaluée.
- Après analyse histologique, on ajoute un « p » : pT, pN, pM
- En fonction de l'extension TNM, on peut classer ensuite le cancer en stade.
- Pour certaines localisations, des classifications plus spécifiques sont utilisées :
  - classification FIGO (Fédération internationale de gynécologie obstétrique) pour les cancers de l'ovaire et de l'utérus ;
  - classification de Breslow pour les mélanomes : épaisseur de peau envahie par le mélanome.
- Dans certaines localisations, la classification de référence utilise des paramètres cliniques, biologiques et histologiques :
  - classification de d'Amico pour les cancers de la prostate localisés ;
  - classification de l'IGCCCG pour les cancers du testicule.

IV. PRONOSTIC ITEM 138

- Le pronostic est un paramètre à évaluer à toutes les phases de la prise en charge du patient.
- Le pronostic individuel est souvent difficile à évaluer précisément.
- Les facteurs pronostiques sont :
  - clinico-radiologiques : état général, perte de poids, dénutrition, comorbidités associées, atteinte ganglionnaire, métastases (classification TNM) ;
  - biologiques : élévation des marqueurs sériques dans les tumeurs germinales non séminomateuses ;

– histologique :
  - un envahissement ganglionnaire dans un cancer du sein localisé est de plus mauvais pronostic,
  - le grade histologique : plus le grade est élevé, plus le pronostic est mauvais,
  - la qualité de l'exérèse (R0 : exérèse complète, R1 : résection microscopique incomplète, R2 : résection macroscopique incomplète) ;

– moléculaire : exemple de l'expression des récepteurs hormonaux (récepteurs aux œstrogènes et à la progestérone) dans le cancer du sein le rendant de meilleur pronostic.

Fiche **Dernier tour**

Diagnostic des cancers

Signes d'appel et investigations cliniques

- Les signes d'appel d'un cancer sont variables et non spécifiques **O** :
  – une altération de l'état général peut être au premier plan (fièvre au long cours, anorexie, perte de poids, amaigrissement et asthénie);
  – des signes d'envahissement locorégionaux (douleurs, signes fonctionnels dépendants de l'organe atteint, tuméfaction dure, fixée, indolore), des signes de compression locale (syndrome cave supérieur, œdème des membres inférieurs, rétention d'urine), des complications (surinfection, fistulisation, occlusion);
  – un syndrome paranéoplasique peut révéler un cancer (endocrinien : SIADH, syndrome de Cushing, hypercalcémie, ostéomalacie; neurologique : neuropathie sensitivo-motrice, neuropathie sensitive de Denny-Brown, dégénérescence cérebelleuse; cutanée : dermatomyosite);
  – complications (hypercalcémie, hypertension intracrânienne, perforation).
- L'interrogatoire doit préciser :
  – le contexte (antécédents personnels médicaux et chirurgicaux);
  – des facteurs de risque personnels (tabac, alcool) **O**;
  – des facteurs de risque environnementaux (UV, exposition professionnelle : amiante ++, goudrons, amines aromatiques…);
  – une prédisposition familiale (syndrome BRCA1/2 : cancer du sein et de l'ovaire; syndrome de Li-Fraumeni : sarcome, cancer du sein, tumeur cérébrale; syndrome de Lynch : cancer du côlon, cancer de l'endomètre) **O**;
  – une notion de lésion précancéreuse;
  – les signes fonctionnels;
  – les conséquences sur le patient (état général) en utilisant l'échelle ECOG (échelle OMS) ou de Karnofsky.
- L'examen clinique : complet, centré sur l'organe atteint en recherchant des métastases à distance.
- Les examens complémentaires sont guidés par l'interrogatoire et l'examen clinique ITEMS 4 et 5 :
  – les examens radiologiques dépendent de l'organe atteint (+++) :
    - le scanner est l'examen le plus prescrit car il a bonne sensibilité,
    - l'IRM peut être très utile pour certaines localisations (cerveau, pelvis, foie),
    - l'échographie est opérateur-dépendant mais est sensible et facilement disponible;
  – les examens biologiques ont un intérêt limité pour orienter le diagnostic : les marqueurs tumoraux n'ont de valeur que s'ils sont positifs car ils sont en général très peu spécifiques;
  – les examens endoscopiques ont l'avantage de permettre la réalisation de biopsies;
  – le temps essentiel est l'examen anatomopathologique d'une pièce opératoire ou d'une biopsie (histologique) ou d'un prélèvement cytologique (frottis, aspiration, épanchement).
- Le diagnostic d'un cancer est affirmé par l'examen anatomopathologique (+++) **O**.
- Une fois le diagnostic affirmé, il faut réaliser :
  – un bilan d'extension **O** : évaluer l'extension des organes aux tissus de voisinage et à distance permettant d'établir la classification TNM;
  – un bilan préthérapeutique **O** : évaluer l'état général et les comorbidités du patient :
    - état général : évalué par l'échelle OMS,
    - évaluation de l'état cardiaque, respiratoire, rénal et hépatique,
    - évaluation de l'état psychologique.

Fiche Dernier tour

Stadification

- Les tumeurs sont classées pour déterminer le pronostic et guider le traitement.
- La stadification la plus utilisée est la classification TNM 0 :
  - T : extension locale de la tumeur ;
  - N : extension ganglionnaire de la tumeur ;
  - M : extension à distance de la tumeur (recherche de métastases).
- Chaque tumeur a sa propre classification TNM.
- Certaines tumeurs sont classées selon une stadification spécifique (FIGO dans les tumeurs gynécologiques).

Pronostic

- Le pronostic d'un cancer dépend des caractéristiques du cancer et du patient.
- Les facteurs pronostiques peuvent être :
  - clinico-radiologiques (état général, dénutrition, atteinte ganglionnaire, métastases) ;
  - biologiques (taux de l'AFP dans l'hépatocarcinome ou les tumeurs germinales) ;
  - histologiques : grade histologique, résection incomplète, emboles vasculaires ;
  - moléculaires (récepteurs hormonaux dans le cancer du sein, amplification de *N-MYC* dans le neuroblastome…).

Les principes du raisonnement diagnostique sont résumés en *figure 140-1*.

Fiche Dernier tour

1. Signes d'appel

- Altération de l'état général
- Signes locaux (douleur, hémorragie, infection, tuméfaction)
- Syndromes paranéoplasiques (neurologiques, cutanés, endocriniens, hématologiques)
- Voire métastases révélatrices (cérébrales : convulsions ; osseuses : fractures, compressions médullaires ; ganglionnaires : œdème d'amont, insuffisance rénale obstructive)

↓

2. Interrogatoire

- Antécédents personnels et familiaux (prédisposition génétique ?)
- Facteurs de risque personnels et environnementaux (tabac, alcool, expositions professionnelle)
- Pathologie à risque (RCH et cancer du côlon, cryptorchidie en tumeur testiculaire)
- retentissement sur l'état général (OMS ou échelle de Karnofsky)

↓

3. Examen clinique

- Complet centré sur l'organe atteint
- Recherche de métastases régionales (adénopathies) ou à distance (os, foie, cerveau, poumon)
- Recherche des complications somatiques (infection, thrombose, dénutrition) ou psychologiques

↓

4. Imagerie et examens endoscopiques en fonction de la localisation

- Précise le siège de la tumeur
- Précise ses caractéristiques

↓

Biopsie pour examen anatomopathologique

Diagnostic positif du cancer

↓ ↓

Bilan d'extension

- Établir le stade TNM
- Le plus souvent : scanner thorax-abdomen-pelvis (++)
- Parfois IRM cérébrale
- Parfois TEP-TDM avant bilan préopératoire (cancer du poumon opérable)

Bilan préthérapeutique

- Recherche de comorbidités
- État cardiaque, respiratoire, rénal et hépatique
- Retentissement nutritionnel, psychologique et social

↓ ↓

Pronostic

Fig. 140-1. Principes du raisonnement diagnostique en cancérologie.

ITEM 141

Traitement des cancers : chirurgie, radiothérapie, chimiothérapie, hormonothérapie. La décision thérapeutique multidisciplinaire et l'information du malade

	Tour 1	Tour 2	Tour 3	Dernier tour
Date				

OBJECTIFS

- Décrire les grands principes des traitements en cancérologie et expliquer la nécessité d'une décision multidisciplinaire en tenant compte de l'avis du patient.
- Expliquer les effets secondaires les plus fréquents et les plus graves des traitements, leurs signes d'appel et leur prévention.

LIENS TRANSVERSAUX

ITEM 1 La relation médecin-malade. L'annonce d'une maladie grave. La formation du patient atteint de maladie chronique. La personnalisation de la prise en charge médicale.

ITEM 66 Thérapeutiques antalgiques, médicamenteuses et non médicamenteuses.

ITEM 170 La décision thérapeutique personnalisée. Observance médicamenteuse.



Sujets tombés aux concours de l'internat et aux ECN : 1997, 2000, 2007

- 1997, zone Sud : Vous êtes le médecin traitant de monsieur X. Val., 66 ans, ancien mineur de fond à la retraite, que vous connaissez bien pour le voir chaque hiver, période pendant laquelle il présente régulièrement une infection bronchique sur bronchite chronique. Il n'a toujours pas cessé de fumer ses 20 gauloises par jour malgré vos efforts de persuasion et il boit régulièrement son litre de vin par jour et, accessoirement, quelques pastis avec ses anciens collègues. Cette fois-ci c'est en mai qu'il vient vous voir car il souffre depuis 2 mois d'une plaie située sur le bord gauche de sa langue. Il attribue cette lésion à une blessure sur

la saillie agressive de la première molaire inférieure gauche cassée depuis fort longtemps. Votre examen endobuccal retrouve effectivement une ulcération du bord libre gauche de la langue, mesurant 10 mm, aux bords irréguliers, au fond blanchâtre et vernissé, un peu purulente. Lorsque vous palpez cette lésion, elle est indurée, cette induration dépasse nettement les limites de l'ulcération puisque vous la mesurez à 25 mm dans ses plus grandes dimensions. Elle ne franchit pas la ligne médiane du dorsum lingual, elle n'atteint pas le plancher buccal, votre doigtier revient taché de quelques traces sanglantes. Vous palpez le cou et y retrouvez deux tuméfactions, roulant sous les doigts, situées en dedans du bord antérieur du muscle sterno-cléido mastoïdien gauche. L'une mesure 20 mm et l'autre 30 mm.

1) Vous évoquez d'emblée le diagnostic de carcinome lingual. Quels sont les éléments de l'énoncé qui sont en faveur de votre hypothèse diagnostique ?
2) Le reste de l'examen endobuccal et pharyngé retrouve une muqueuse saine, mais un état dentaire défavorable associant une parodontopathie très avancée du bloc incisivo canin inférieur, de la 46 traitée par amalgame et de la 36 dont il ne reste qu'une cuspide saillante. Au niveau maxillaire, il existe une édentation molaire bilatérale, mais les dents restantes sont saines, non mobiles, et la gencive de bonne qualité sans parodontolyse. Vous souhaitez en plus de la biopsie de la lésion et de la pharyngolaryngoscopie programmée compléter votre examen clinique par une imagerie. Écrivez vos prescriptions telles que vous les formuleriez sur une ordonnance.
3) Votre patient pèse 54 kg alors que son poids était de 60 kg 2 mois auparavant. Il explique cet amaigrissement par une difficulté d'alimentation due à la douleur permanente de sa langue et ce, malgré une prise quotidienne de 4 sachets de 500 mg d'aspirine depuis 15 jours. Quel traitement antalgique de 1re intention prescrivez-vous ? Rédigez votre ordonnance. En cas d'échec indiquez votre stratégie thérapeutique.
4) La biopsie a confirmé le diagnostic de carcinome épidermoïde et une association chirurgie-radiothérapie externe est programmée. Quel risque y a-t-il à faire une radiothérapie cervico-faciale sur ce terrain dentaire ? Comment prévenez-vous ce risque ?
5) Le traitement a permis une rémission complète. Vous êtes chargé de la surveillance post-thérapeutique de votre patient. À quel rythme la faites-vous ? Sur quels critères cliniques et/ou paracliniques ?

- 2000, zone Nord : Un patient de 50 ans vous est adressé par son médecin traitant pour une lésion ulcérée du bord latéral droit de la langue. L'état dentaire est déplorable avec une parodontopathie importante, de nombreuses caries. L'interrogatoire met en évidence un alcoolo-tabagisme ancien.

1) Quels éléments de votre examen de l'ulcération linguale devront faire considérer cette lésion comme un cancer *a priori* ?
2) L'anatomopathologie confirme qu'il s'agit d'un carcinome épidermoïde. Au terme du bilan, la lésion est classée T3 N2b M0. Sur quels critères repose cette classification ?
3) Le patient a beaucoup maigri car la douleur linguale ne lui permet pas de se nourrir. Après prescription de 2 g d'aspirine par jour pendant 15 jours sans effet, son médecin lui a prescrit du dextropropoxyphène (*Antalvic*), 4 comprimés par jour, sans effet notable. Comment allez-vous calmer sa douleur ?
4) Une radiothérapie est prévue dans le programme thérapeutique. a) Quelle complication majeure à long terme devez-vous redouter ? b) Comment la prévenir ?
5) Le traitement a permis une rémission complète. À quel rythme instituez-vous la surveillance post-thérapeutique ? Sur quels examens ?

- 2007, dossier 2 : Une femme de 58 ans consulte pour une asthénie et une dyspnée d'effort apparues depuis plusieurs mois. Mariée, mère de 2 enfants âgés de 28 et 38 ans, elle est boulangère. Elle est ménopausée depuis l'âge de 50 ans. Elle pèse 76 kg et mesure 1,60 m (poids stable). Elle est tabagique à 40 paquets-année et se plaint d'une toux matinale depuis 3 ans. L'examen cardiovasculaire est normal. L'examen pulmonaire trouve une discrète diminution du murmure vésiculaire et quelques râles sous-crépitants des bases. L'examen de l'abdomen est normal. Les touchers pelviens sont normaux. L'échographie cardiaque ne met en évidence aucune anomalie. La radiographie thoracique est sans anomalie notable. Le ionogramme sanguin, les explorations biologiques hépatiques sont normaux. L'hémogramme trouve 8 000 globules blancs/mm^3 avec 73 % de polynucléaires neutrophiles, 20 % de lymphocytes, 5 % de monocytes, 2 % d'éosinophiles et 170 000 plaquettes/mm^3. L'hémoglobine est à 9 g/dl, le VGM à 72 μ^3, les réticulocytes à 70 000/mm^3. La CRP est à 5 mg/l.

1) Discutez l'origine de la dyspnée d'effort chez cette malade.
2) Interprétez les examens biologiques qualifiant l'anémie.
3) Devant ce type d'anémie, quels sont les signes ou symptômes que vous recherchez à l'interrogatoire à visée étiologique ?

4) On s'est orienté vers une origine digestive et on veut réaliser des investigations complémentaires. Expliquez le but et le déroulement de ces examens. Quelles sont les informations à donner et les précautions à prendre avant leur réalisation ?
5) Il a été retrouvé une masse unique bourgeonnante friable, saignant au contact du fibroscope, à 2 cm en amont du bas-fond cæcal. La biopsie de cette masse est en faveur d'un cancer. Quelle est la forme histologique la plus fréquemment retrouvée ?
6) Devant ce cancer, quel bilan initial d'extension proposez-vous ? Justifiez votre réponse.
7) Comment annoncez-vous le diagnostic à la patiente et quelles informations lui donnez-vous ?
8) Une hémicolectomie droite avec rétablissement de continuité a été réalisée. De quels éléments avez-vous besoin pour discuter d'un éventuel traitement adjuvant lors de la concertation multidisciplinaire ?

CONSENSUS 

• Informations des patients. Recommandations destinés aux médecins, HAS, mars 2000. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/infopat.pdf
• Réunion de concertation pluridisciplinaire en cancérologie. Évaluation et amélioration des pratiques, HAS, décembre 2006. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-08/traceur_fiche_epp_rcp.pdf

POUR COMPRENDRE…

- Le traitement du cancer est multimodal et nécessite donc que la prise en charge soit discutée et établie au cours d'une réunion de concertation pluridisciplinaire.
- Le traitement du cancer fait appel à différents types de traitement locaux ou systémiques qui peuvent être associés de façon concomitante ou séquentielle.
- Deux grands types de traitement peuvent être utilisés :
  - les **traitements locaux** (chirurgie et radiothérapie) qui visent à éradiquer la tumeur primitive, étape indispensable à la guérison d'un cancer ;
  - les **traitements systémiques** (chimiothérapie, hormonothérapie, immunothérapie) qui visent à réduire la tumeur primitive, mais aussi les sites métastatiques à distance.
- L'information du patient est essentielle et doit répondre à plusieurs règles fixées par le code de déontologie et le Plan Cancer.

I. CHIRURGIE

A. Chirurgie carcinologique

- Elle peut remplir trois fonctions :
  - **diagnostique** :
    - le diagnostic est le plus souvent obtenu par une biopsie,
    - parfois, seule la chirurgie est capable d'obtenir un prélèvement tumoral soit partiel soit complet,
    - elle doit être la moins invasive possible et doit respecter les règles carcinologiques pour éviter la dissémination de cellules cancéreuses lors du geste ;

Le diagnostic de cancer est affirmé par l'examen histologique d'un prélèvement tumoral.

0

– **pronostique** :
  - un élément essentiel du pronostic d'un cancer repose sur son extension (taille tumorale, envahissement ganglionnaire),
  - la chirurgie permet d'obtenir des prélèvements multiples afin d'affiner le pronostic (curage ganglionnaire),
  - le stade de certains cancers n'est évaluable que par chirurgie (cancer de l'ovaire) ;

– **thérapeutique** : la chirurgie est l'un des traitements curatifs du cancer.

■ La chirurgie s'intègre dans une stratégie thérapeutique multimodale s'associant de façon séquentielle avec la chimiothérapie et/ou la radiothérapie :

– **la chirurgie peut être précédée d'une chimiothérapie et/ou radiothérapie préopératoire** dont le but est de réduire la taille de la tumeur :
  - afin de permettre une résection d'une tumeur initialement trop volumineuse pour être opérée (chirurgie du sarcome),
  - afin de limiter les séquelles de la chirurgie (chirurgie du cancer du sein) ;

– **la chirurgie peut être suivie d'une chimiothérapie et/ou radiothérapie postopératoire** en cas de résection limite (R1) ;

0 – tout geste chirurgical doit être précédé d'un bilan préopératoire qui vise à s'assurer que le patient est opérable et qu'aucune comorbidité ne risque de décompenser au cours ou au décours du geste chirurgical :
  - ce bilan comprend une consultation avec un médecin anesthésiste,
  - en général, un ECG et une évaluation de la fonction rénale, hépatique sont réalisés,
  - parfois, une échographie cardiaque, une coronarographie ou des explorations fonctionnelles respiratoires peuvent être demandées ;

– une extension à distance contre-indique en général tout geste local à visée curatrice (sauf cancer de l'ovaire, tumeur germinale, métastase hépatique d'un cancer du côlon).

0 Tout geste chirurgical à visée curatrice doit être précédé d'un bilan d'extension afin de s'assurer que le cancer est bien limité à son siège initial.

B. Chirurgie curatrice de la tumeur

■ Elle est réalisée pour les tumeurs primitives localisées.

■ Parfois, une chirurgie d'exérèse peut être réalisée sur une métastase en cas de site métastatique unique.

■ Elle consiste en une chirurgie de la tumeur primitive et souvent des ganglions péritumoraux (curage ganglionnaire).

■ **Plusieurs temps opératoires sont planifiés** selon la localisation de la tumeur :

– exploration première (exploration de la cavité abdominale ou thoracique) ;

– protection du site opératoire pour éviter la diffusion des cellules tumorales (ligature des pédicules vasculaires) ;

– un examen histologique extemporané peut être réalisé pour confirmer le diagnostic en peropératoire ;

– exérèse complète monobloc de la tumeur : il faut éviter de fragmenter la tumeur pour éviter de disséminer les cellules tumorales sur le champ opératoire ;
– exérèse avec marge de sécurité : il existe des prolongements tumoraux microscopiques en périphérie de la tumeur dont il est difficile de préciser les limites exactes de la tumeur ; l'exérèse doit toujours emporter du tissu sain entourant la tumeur ;
– curage du groupe ganglionnaire drainant l'organe atteint ;
– envoi de la pièce en anatomopathologie pour analyse définitive ;
– les congélations du matériel tumoral devraient être réalisées systématiquement ;
– reconstruction, lorsque nécessaire, immédiate ou bien retardée.

Toute chirurgie à visée curatrice doit s'effectuer avec objectif d'exérèse complète.

- **La qualité de l'exérèse est appréciée selon les règles suivantes** :
  – R0 : marges saines ;
  – R1 : exérèse macroscopiquement complète mais incomplète à l'examen histologique ;
  – R2 : résidu tumoral macroscopique laissé en place.
- La taille du reliquat tumoral peut également avoir son importance :
  – la chirurgie peut être complète : dans ce cas, toutes les lésions visibles ont été enlevées ;
  – elle peut être optimale : dans ce cas, seul un reliquat de petite taille (dont la taille dépend du type de cancer) est laissé en place ;
  – elle peut être sub-optimale : un reliquat de plus grosse taille laissé en place.

C. Chirurgie à visée palliative

- Elle a pour but de soulager la survenue ou l'intensité de symptômes.
- Elle peut consister en une dérivation digestive en cas d'occlusion, une chirurgie du rachis en cas de compression médullaire.

D. Chirurgie des métastases

- Elle est rarement réalisée.
- Le nombre de sites doit être limité.
- La résection des métastases doit pouvoir être complète.

E. Nouvelles techniques chirurgicales

1. Technique du ganglion sentinelle

- Technique :
  – injection d'un traceur (radioactif et/ou bleu de méthylène) dans la tumeur primitive ;
  – suivi de son évacuation (emprunte les voies naturelles de drainage de la tumeur) ;
  – identification du premier ganglion relais par une sonde ou à l'œil nu, résection élective du ganglion et examen anatomopathologique.
- Avantage : elle permet de réduire la morbidité d'un curage ganglionnaire extensif.
- Indications :
  – le cancer du sein ;
  – le mélanome.

2. Cœlioscopie

- Avantage : elle permet d'améliorer la qualité de vie postopératoire immédiate (réduction des douleurs, reprise plus rapide de l'activité).
- Inconvénient : il faut s'assurer qu'elle est au moins équivalente à la laparotomie en termes de qualité d'exérèse.
- Indications :
  - cancers gynécologiques ;
  - cancers digestifs ;
  - cancer de la prostate.

3. Chirurgie robotisée

- Avantage : elle permet d'augmenter la précision du geste chirurgical.
- Indications : encore peu développée en France, son intérêt par rapport à la cœlioscopie n'est pas clairement démontré.

F. Complications immédiates

- Douleurs.
- Transfusion.
- Décompensation de comorbidités (diabète, insuffisance respiratoire).
- Infection du site opératoire.

G. Complications à distance de la chirurgie

- Fonctionnelles (amputation, pneumectomie).
- Esthétiques (mastectomie).

II. RADIOTHÉRAPIE

- La radiothérapie est également utilisée à visée curatrice ou palliative.
- Elle peut être utilisée seule ou en complément de la chirurgie ou d'une chimiothérapie.

A. Principes d'action

- Les radiations ionisantes agissent soit par action directe sur les macromolécules biologiques, soit par l'action indirecte de radicaux libres issus de la radiolyse de l'eau intracellulaire.
- La conséquence directe consiste en une rupture des liaisons chimiques covalentes.

0

- La cible moléculaire principale des rayons ionisants est l'ADN qui va subir des cassures double-brins.

- Les cassures double-brins sont habituellement réparées par divers mécanismes de réparation de l'ADN en particulier par la recombinaison homologue et non homologue.
- Dans le cas de la radiothérapie, les cassures double-brins sont trop nombreuses pour être réparées et entraînent ainsi la mort de la cellule lors de la mitose (mort mitotique essentiellement).
- Les mécanismes de mort cellulaire induits par la radiothérapie sont essentiellement la mort mitotique et à un moindre degré l'apoptose.

- Les cellules tumorales ont des mécanismes de réparation moins efficaces que les cellules normales (effet différentiel) permettant de détruire les cellules tumorales tout en réduisant les effets sur les cellules normales.
- Les cellules les plus sensibles à la radiothérapie sont les cellules à division rapide (cellules tumorales mais aussi cellules digestives, cutanées) expliquant la survenue des effets secondaires.
- Les trois paramètres déterminant la radiosensibilité sont : 0
  - l'oxygénation : l'irradiation est moins efficace en situation d'hypoxie ;
  - la phase du cycle cellulaire : la phase cycle la plus radiosensible est la phase G2-M, la phase du cycle la plus résistante est la phase S (contrairement à la chimiothérapie) ;
  - la radiosensibilité intrinsèque de la cellule.

B. Types de rayonnement

- Plusieurs types de rayonnement peuvent être utilisés :
  - **rayonnements électromagnétiques** :
    - photons X : accélérateur de particules, technique la plus fréquente,
    - photons Y : par source radioactive, exemple cobalt 60 ;
  - **rayonnements particulaires** :
    - *électrons* (également par accélérateur de particule),
    - protons (rares).
- Le choix d'une technique particulière dépend de la profondeur de la lésion à irradier :
  - dans la majorité des cas, des photons sont utilisés ;
  - pour les tumeurs superficielles, des électrons sont utilisés.

C. Modalités d'irradiation

Les modalités d'irradiation sont variables.

1. Radiothérapie externe

- Elle est réalisée soit par un accélérateur de particules (le plus souvent) ou par une source radioactive (source de cobalt 60).
- La radiothérapie conventionnelle s'effectue à partir d'un cliché radiographie standard.
- La radiothérapie conformationnelle est réalisée à l'aide d'un scanner qui détermine les volumes à irradier et à protéger.
- Les différents volumes sont contourés en trois dimensions grâce à un logiciel.
- Puis les faisceaux d'irradiation sont appliqués en fonction des volumes tumoraux et des tissus sains à épargner.

2. Radiothérapie par modulation d'intensité

- La radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité (IMRT) offre la possibilité d'irradier les tissus cancéreux avec plus de précision que la radiothérapie externe standard, grâce à un contrôle – une modulation – de l'intensité des composants des faisceaux d'irradiation.
- Les organes sains présentant des surfaces concaves sont préservés lors de l'irradiation de tumeurs voisines.

3. Curiethérapie

- Elle consiste à placer une source radioactive au contact ou dans le tissu tumoral directement.
- On utilise des sources radioactives émettant un rayonnement d'énergie plus faible que pour une irradiation externe, de type b ou a, qui ne pénètre les tissus que sur quelques centimètres (cesium 137 et l'iridium 192).
- Elle peut être endocavitaire si la source radioactive est placée dans les cavités naturelles.
- Elle peut être interstitielle si la source est mise dans le tissu.

4. Radiothérapie métabolique

- Elle consiste en une injection intraveineuse d'un radioélément ayant une affinité particulière pour un tissu cible.
- Le traceur radioactif est choisi en fonction de l'organe cible : iode 131 dans la thyroïde, phosphore 32 dans les cellules hématopoïétiques, samarium 153 ou strontium 89 dans l'os.
- Des mesures de radioprotection spécifiques doivent être prises :
  - isolement en chambre plombée si émission d'un rayonnement gamma (iode 131, samarium 153) ;
  - recueil des urines et élimination selon une filière sécurisée en fonction de l'isotope utilisé.
- Elle est utilisée essentiellement dans le cancer de la thyroïde (iode 131) et dans le traitement des métastases osseuses (samarium 153 et strontium 89).

D. Caractéristiques de dose

- L'unité de dose en radiothérapie est le gray (Gy).
- Un gray équivaut à une énergie de 1 joule déposée dans une masse irradiée de 1 kg.
- La difficulté d'une irradiation repose sur la nécessité d'épargner au maximum les tissus sains tout en garantissant un effet antitumoral maximal : c'est l'effet différentiel.
- **L'effet différentiel dépend de quatre paramètres** :
  - la dose totale ;
  - le fractionnement : c'est le nombre de séances permettant de délivrer la dose totale ;
  - l'étalement : c'est le nombre de jours séparant le début de la fin de l'irradiation ;
  - le volume tumoral.
- Les seuils de doses nommés doses de tolérance (TD) sont connus pour chaque organe et ne doivent pas être dépassés (45 Gy pour la moelle épinière, 25 Gy pour un rein).

E. Indications

1. Radiothérapie à visée curative

- Elle est délivrée seule ou associée à une chimiothérapie ou une chirurgie.
- Elle peut être délivrée de façon concomitante ou séquentielle par rapport à la chimiothérapie.

- Elle peut être administrée en situation néoadjuvante (avant) ou adjuvante (après) par rapport à la chirurgie.
- L'étalement est en général assez long avec une dose quotidienne de 2 Gy par jour (5 fractions par semaine).

2. Radiothérapie à visée palliative

- Elle a pour but de soulager des symptômes (douleur, compression médiastinale, œdème cérébral) ITEM 66.
- L'étalement est plus court.

3. Radiothérapie prophylactique

- Les indications prophylactiques visent à traiter une dissémination microscopique dans une région limitée de l'organisme alors que la lésion principale est considérée en rémission durable.
- Exemple : irradiation encéphalique dans les cancers bronchiques à petites cellules.

F. Complications

Elles dépendent de la dose, du fractionnement et des volumes irradiés.

1. Complications aiguës *(tableau 141-I)*

- Elles sont transitoires et réversibles.
- Elles sont liées à l'irradiation des tissus sains à renouvellement rapide (épithélium digestif, cutané, cellules hématopoïétiques).
- À type de mucite, diarrhée et de radiodermite.
- Des neutropénies et des thrombopénies peuvent également être observées.

2. Complications chroniques *(tableau 141-II)*

- Elles sont irréversibles.
- Elles sont liées à une réaction fibreuse et inflammatoire chronique pouvant aller jusqu'à la nécrose.
- Xérostomie : fréquemment rencontrée lors des irradiations ORL. Elle nécessite une hygiène bucco-dentaire stricte et une fluoration à vie.
- Grêle radique responsable de fistule et de sténose digestive.
- Cystite radique : elle se manifeste par une vessie de petite taille, douloureuse avec hémorragie chronique.
- Rectite radique : elle se manifeste par des rectorragies, des fistules rectales et des sténoses.
- Fibrose radique sous-cutanée : irréversible, elle peut être invalidante en cas de localisation cervicale en particulier.
- Fibrose pulmonaire : elle est responsable d'un syndrome restrictif pulmonaire.
- Risque d'infertilité en cas d'irradiation des gonades.
- Chez l'enfant, il existe un risque de retard neuropsychologique, de retard de croissance (en cas d'irradiation des cartilages) et de troubles endocriniens.
- Risque de second cancer, en particulier risque de tumeur solide dans les volumes irradiés et de sarcomes en bordure de champ. O

Tableau 141-I. Principales toxicités aiguës et chroniques de la radiothérapie

Région	Tissu	Toxicité aiguë	Toxicité chronique
Tête	Cuir chevelu	Alopécie (en fonction du champ d'irradiation)	
	Cristallin		Cataracte
Système nerveux	Encéphale	Hypertension intracrânienne	Troubles cognitifs, radionécrose
	Moelle épinière		Myélite radique
	Racines		Plexite radique
Thorax	Cœur	Péricardite	Péricardite chronique Myocardiopathie Coronaropathie
	Poumon	Pneumopathie radique	Fibrose pulmonaire
	Œsophage	Œsophagite	Sténose œsophagienne
Abdomen	Estomac	Nausées/vomissements	
	Pancréas	Pancréatite	
	Foie	Cytolyse	
	Intestin	Grêle radique (diarrhées, douleur)	Grêle radique chronique (sténose, fistules, hémorragies)
	Rein		Insuffisance rénale
Pelvis	Vessie	Cystite aigue (douleur, hémorragie, pollakiurie)	Cystite chronique
	Rectum	Rectite aigue	Sténose rectale, rectorragies
	Gonades		Stérilité
Peau		Radiodermite aigue	Fibrose cutanée
Moelle osseuse		Aplasie aigue	Aplasie chronique

III. TRAITEMENTS SYSTÉMIQUES

- Ils sont essentiellement à visée palliative, c'est-à-dire pour augmenter la survie et/ou soulager les symptômes.
- Dans certaines situations, ils sont à visée curative (tumeurs hématologiques, tumeurs germinales, chimiothérapie adjuvante).
- Les traitements médicaux du cancer comprennent :
  - la chimiothérapie ;
  - l'hormonothérapie ;
  - les thérapies moléculaires ciblées.

A. Chimiothérapie

- Les médicaments peuvent être utilisés seuls ou en association : polychimiothérapie.
- La chimiothérapie peut être utilisée avant ou après un traitement locorégional.
- La polychimiothérapie peut prévenir l'émergence de clones chimiorésistants mais est limitée par le risque d'additivité des toxicités.
- Les tumeurs ont des sensibilités variables à la chimiothérapie (*tableau 141-II*).

1. Indications

- **Situation métastatique** : elle est réalisée à visée palliative permettant de prolonger la survie, de soulager les symptômes et d'améliorer la qualité de vie.
- **Situation néoadjuvante** : elle vise à détruire les micrométastases dans les tumeurs à développement rapide et de diminuer la taille de la tumeur primitive pour faciliter la chirurgie (exemple du cancer du sein > 3 cm).

Tableau 141-II. Chimiosensibilité des principales tumeurs malignes

Chimiosensibilité	Tumeur
Extrêmement chimosensible (chimiocurable)	Tumeurs germinales, choriocarcinome, leucémie, lymphomes de haut grade, lymphome de Hodgkin, néphroblastome, neuroblastome
Chimiosensible mais non chimio-curable	Adénocarcinome du sein, de l'ovaire Adénocarcinome colorectal Carcinome à petites cellules du poumon Adénocarcinome de la prostate
Modérément chimiosensible	Adénocarcinome gastrique Cancer bronchique non à petites cellules Carcinome épidermoïde ORL Cancer de la vessie
Chimiorésistant	Adénocarcinome du pancréas Adénocarcinome du rein Mélanome

- **Situation adjuvante** : après un traitement local, elle a pour but d'éradiquer les micrométastases résiduelles sources potentielles de rechute mais non visible à l'imagerie (cancer du côlon, cancer du poumon non à petites cellules, cancer du sein, cancer de l'ovaire).

2. Principes

- Les agents de chimiothérapies peuvent être cytostatiques (arrêt du cycle cellulaire) ou cytotoxiques (mort cellulaire essentiellement par apoptose).
- Les cibles cellulaires des agents de chimiothérapie sont essentiellement l'ADN (par mutation, coupure simple ou double-brins) et le fuseau mitotique (inhibition de la polymérisation et de la dépolymérisation des microtubules) *(tableau 141-III)*.

Tableau 141-III. Principaux médicaments de chimiothérapie

Classe	Cible	Mécanisme d'action	Indications/toxicités
Alkylant – Moutarde azotée : chlorambucil, cyclophosphamide, melphalan, ifosfamide – Aziridines : mitomycine C, thiotépa – Nitroso-urées : carmustine, fotemustine, lomustine, estramustine – Autres : temozolomide, dacarbazine	ADN (cycle-dépendant)	Ajout d'un groupement alkyle (adduit) formant des ponts intrabrins ou interbrins rendant la réplication impossible ou erronée	**Indications** Hémopathies, cancer du sein, sarcomes, tumeur de la vessie et du testicule **Toxicités** Insuffisance rénale, cystite hémorragique, encéphalopathie (ifosfamide), risque de leucémie secondaire, nausées

(Suite)

Tableau 141-III. Suite

Classe	Cible	Mécanisme d'action	Indications/toxicités
Sels de platine – Cisplatine, carboplatine, oxaliplatine	ADN	Ajout d'un groupement platine induisant des adduits interbrins, intrabrins	**Indications** – Très larges – Cancer du poumon, des VADS, de la vessie, testicule, sarcomes, ovaires, col utérin – Côlon (oxaliplatine) **Toxicités** Nécrose tubulaire aiguë (cisplatine), ototoxicité (cisplatine), neuropathie périphérique (cisplatine et oxaliplatine), allergie (carboplatine et oxaliplatine)
Inhibiteurs topo-isomérase – Topo-isomérases I : irinotecan, topotecan – Topo-isomérases II : intercalants (anthracyclines : doxorubicine, epirubicine) et épipodophyllotoxines (étoposide)	Topo-isomérases I ou II (enzymes qui régulent la conformation de l'ADN durant la réplication et la transcription) (cycle-dépendant ou phase S-dépendant : topo-isomérases I)	Inducteurs ou stabilisateurs de coupures de l'ADN	**Indications** – Cancer colorectal (irinotecan), cancer du col utérin et cancer à petites cellules du poumon (topotecan) – Cancer du sein, sarcomes, lymphomes, cancer de la vessie (anthracyclines) **Toxicités** Diarrhée (irinotecan), cardiotoxicité, leucémie (anthracyclines)
Antimétaboliques – Antifolates : méthotrexate, ralitrexed et pemetrexed – Antagonistes puriques : 6-mercaptopurine, 6-thioguanine, cladirine, fludarabine, pentostatine – Antagonistes pyrimidiques : cytarabine, gemcitabine, 5 fluoro-uracile, capécitabine, tegafur	Folates, bases puriques, bases pyrimidiques (phase S-dependant)	Inhibiteurs de la synthèse des acides nucléiques	**Indications** Cancer du sein, côlon et pancréas (5-FU et capecitabine), leucémies (méthotrexate, fludarabine) **Toxicités** – Méthotrexate : stomatites, leucopénies, hépatites – 5-FU : stomatite, syndrome main-pied, vasospasme coronarien
Taxanes Paclitaxel et docetaxel	Fuseau mitotique Phase M-dépendant	Inhibiteurs de la dépolymérisation des microtubules	**Indications** Cancer du sein, du poumon, de l'ovaire (paclitaxel) **Toxicités** – Neuropathies périphériques (paclitaxel) – Onychodystrophie et neutropénie (docetaxel)

Vinca-alcaloïdes Vincristine, vinblastine, vindésine, vinorelbine	Fuseau mitotique Phase M-dépendant	Inhibiteurs de la polymérisation des microtubules	**Indications** Cancer du sein, de la vessie, des testicules **Toxicités** Neuropathies
Bléomycine	ADN	Cassure mono- ou bicaténaire	**Indications** Cancer des testicules **Toxicités** Fibrose pulmonaire

- Elles aboutissent dans un premier temps à un arrêt du cycle cellulaire permettant à la cellule de réparer les différentes lésions.
- Si les lésions sont trop nombreuses, une mort cellulaire est déclenchée (apoptose).
- De nombreux agents de chimiothérapies sont cycle-dépendants, c'est-à-dire qu'ils agissent sur des cellules qui sont entrées dans le cycle cellulaire.
- Les médicaments de chimiothérapie ne sont pas sélectifs et peuvent avoir une action sur les cellules saines expliquant la survenue d'effets secondaires.

3. Complications

- Complications aiguës : (*tableau 141-IV*)
- Complications chroniques : (*tableau 141-V*)

Tableau 141-IV. Complications aigües des chimiothérapies

Complication	Molécules	Délai	Traitement
Hématotoxicité **Leucopénie** **Thrombopénie**	Quasi totalité des agents cytotoxiques Alkylants, taxanes, inhibiteurs topo (+++) ≠ bléomycine et vincristine	**Leucopénie** : 10 à 15 jours après la chimiothérapie (en règle générale, < 5 jours pour les tumeurs solides, plus longue pour les hémopathies malignes) Risque d'infection ++ **Thrombopénie** : rapide, en 10 jours **Anémie** : progressive en plusieurs semaines	**Leucopénie** : facteurs de croissance granulocytaires prophylactiques **Thrombopénie** : transfusion si saignement actif ou < 20 000 G/l en l'absence de comorbidité (< 50 000 G/l en cas de traitement anticoagulant obligatoire ou en postopératoire). **Anémie** : transfusion ou érythropoïétine
Nausées/vomissements	Cisplatine, déticène, cyclophosphamide ++ ≠ bléomycine, fludarabine, vinca-alcaloïdes	Anticipatoires, immédiats (dans les 24 h) et retardés (> 24 h)	Corticoïdes, agonistes des récepteurs 5HT3 (*Zophren*, *Kytril*), antagonistes des récepteurs NK1 de la substance P (*Emend*), inhibiteurs dopaminergiques (*Primperan*)
Alopécie	Taxanes, anthracyclines, irinotécan	Débute 2-3 semaines après le début Partielle ou totale, réversible à l'arrêt	Port de casque réfrigéré

(Suite)

Tableau 141-IV. Suite

Complication	Molécules	Délai	Traitement
Mucite	Agents neutropéniants		Prévention par une hygiène buccale stricte et la réalisation de bains de bouche pluriquotidiens
Diarrhée	5-FU Irinotécan	Immédiate (syndrome cholinergique lié à l'irinotécan) ou retardée	Ralentisseur du transit et antisécretoires
Irritation locale/ nécrose cutanée	Surtout avec anthracyclines, poison du fuseau et étoposide	Secondaire à une extravasation	Pose de voies centrales Si extravasation : arrêt de la perfusion, délimiter les contours, aspirer le sang et lavage chirurgical
Toxicités cardiaques aigues	5-FU Anthracyclines	Coronaropathie aiguë Trouble du rythme	ECG avant première administration
Neuropathie	Sels de platine (sauf carboplatine) et poison du fuseau Oxaliplatine Cisplatine	Polynévrite à prédominance sensitive caractérisée par des paresthésies, des troubles de la sensibilité profonde et superficielle, une hyporéflexie ostéotendineuse Paresthésies aiguës majorées par le froid Acouphènes et surdité de perception	
Nécrose tubulaire aiguë	Cisplatine et méthotrexate		Hyperphydratation pour le cisplatine
Allergie	Carboplatine, paclitaxel et oxaliplatine		
Onychodystrophie (toxicité unguéale)	Docetaxel		Vernis à appliquer sur tous les ongles
Érythrodysesthésie palmo-plantaire	5-FU, capecitabine, cytarabine	Érythème de la plante des pieds et des paumes des mains	

Tableau 141-V. Complications chroniques des chimiothérapies

Complication		Molécules
Hématologique	Leucémie aiguë secondaire	Alkylants (délai = 5 à 10 ans), étoposide et anthracyclines (délai = 2 ans)
Rénale	Insuffisance rénale chronique	Cisplatine et ifosfamide
Cardiaque	Insuffisance cardiaque chronique	Adriamycine (dose cumulative, ne pas dépasser 550 mg/m^2 d'adriamycine, 900 mg/m^2 d'épirubicine)

Neurologique	Polynévrite sensitivomotrice	Sels de platine, vinca-alcaloïdes et palcitaxel
Auditive	Surdité	Cisplatine
Pulmonaire	Fibrose pulmonaire	Bléomycine (surveillance par les EFR)
Endocrinienne	Diminution de la fertilité	Alkylants, procarbazine, nitroso-urées et antimétaboliques Dépend de la dose, durée d'administration et âge du patient. Une cryopréservation du sperme doit être proposée à tout patient recevant une chimiothérapie (médico-légal) O

B. Hormonothérapie

- Certaines cellules cancéreuses expriment des récepteurs hormonaux.
- Ces récepteurs, s'ils sont fonctionnels, donnent un signal de croissance cellulaire.
- En supprimant ce signal de croissance, la prolifération tumorale est diminuée et certaines cellules entrent en apoptose (mort cellulaire programmée).
- Il existe deux principaux moyens de supprimer ce signal de croissance :
  - bloquer la production des hormones ;
  - bloquer leur fixation sur le récepteur.
- L'hormonothérapie est utilisée dans le cancer du sein et de la prostate.

1. Mécanismes d'action

Les hormonothérapies ont des mécanismes d'action différents.

a) Blocage de la production des œstrogènes

- Chez la femme non ménopausée, la production est assurée par les ovaires. Le blocage passe par une castration chirurgicale, chimique ou radique :
  - castration chirurgicale : définitive et irréversible ;
  - castration chimique : utilisation d'agonistes de la LH-RH (goséréline, *Zoladex* ; leuproréline, *Enantone*), taux effondré en 2 à 4 semaines, les effets secondaires sont ceux d'une ménopause (bouffées de chaleur, irritation). Ces traitements s'administrent par voie SC ou IM tous les 1 à 3 mois ;
  - castration radique : la castration n'apparaît que dans les mois suivant la radiothérapie.
- Chez la femme ménopausée, la production d'œstrogènes est assurée par certaines aromatases surrénaliennes :
  - leur blocage passe par l'utilisation d'anti-aromatases comme le letrozole (*Femara*), l'anastrozole (*Arimidex*) ou l'exemestane (*Aromasine*) ;
  - les effets secondaires principaux de ces molécules, toutes administrées par voie orale, sont l'ostéoporose et les arthralgies ;
  - une ostéodensitométrie est recommandée à l'initiation du traitement afin de poser l'indication éventuelle d'un traitement anti-ostéoporotique par biphosphonates.

b) Blocage de la fixation des œstrogènes sur les récepteurs

- Les anti-œstrogènes :
  - tamoxifène (*Nolvadex*), torémifène (*Fareston*) ;

– ils ont un effet agoniste partiel sur certains tissus : os (pas d'ostéoporose induite), endomètre (risque augmenté de cancer de l'endomètre, à surveiller sous traitement);
– ils augmentent le risque thromboembolique;
– ils ont un effet tératogène (une femme non ménopausée peut être réglée sous anti-œstrogènes, l'action étant périphérique);
– avant toute prescription de tamoxifène, échographie pelvienne de référence obligatoire.

■ Le fulvestrant (*Faslodex*) est un antagoniste pur des œstrogènes s'administrant par voie IM.

c) Blocage de la production des androgènes

■ Le blocage passe par une castration chirurgicale (pulpectomie bilatérale) ou chimique.

■ Les agonistes de la LH-RH (goséréline, *Zoladex*; leuproréline, *Enantone*; triptoréline, *Décapeptyl*) sont utilisés.

■ Ils induisent une remontée initiale des androgènes avant que leur taux ne s'effondre, c'est l'effet *flare-up*. Pour éviter une recrudescence des symptômes avec l'augmentation initiale de la testostéronémie, un antiandrogène est prescrit pendant 3 semaines.

■ Les œstrogènes sont capables d'effondrer la testostéronémie en 1 à 2 semaines mais au prix d'effets secondaires cardiovasculaires importants.

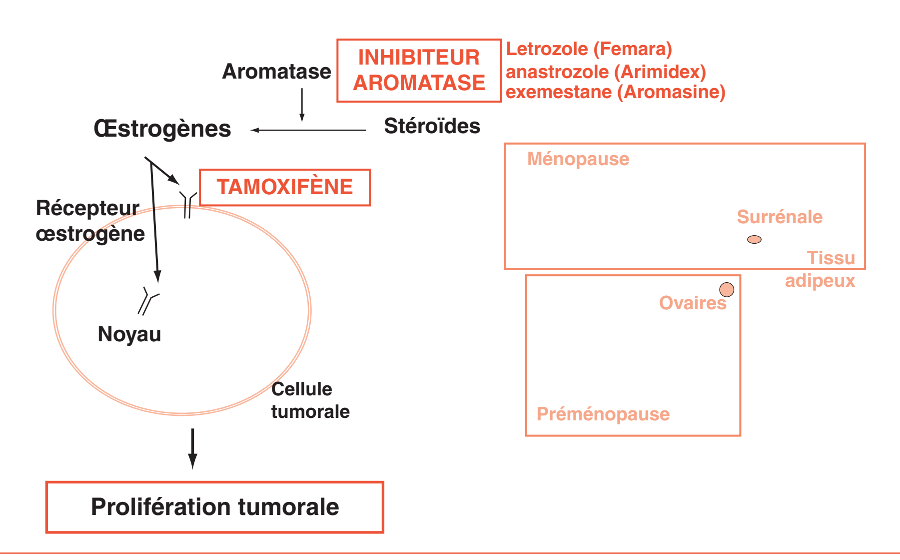


Fig. 141-1. Schéma du principe de l'hormonothérapie dans le cancer du sein.

d) Blocage de la fixation des androgènes sur les récepteurs

Il existe deux classes d'anti-androgènes :

■ steroïdiens (*Androcur*, évité en raison du risque thromboembolique associé);

■ non stéroïdiens (AANS). Les AANS comme le bicalutamide (*Casodex*), nilutamide (*Anandron*), flutamide (*Eulexine*) peuvent entraîner une gynécomastie, des diarrhées et vomissements.

2. Indications

O ■ **Adénocarcinome de la prostate** :

– métastatique : la castration androgénique est le traitement de première intention du cancer de la prostate métastatique;

– localisée : la castration peut être associée à la radiothérapie dans les cancers à haut risque de rechute.

- **Adénocarcinome mammaire** :
  – chez les femmes ménopausées : le traitement de choix repose sur les anti-aromatases ;
  – chez les femmes non ménopausées ; le traitement repose sur le tamoxifène et/ou une castration chimique.

0

- **Adénocarcinome de l'endomètre** : en situation métastatique, le tamoxifène peut être prescrit en cas de tumeurs exprimant les récepteurs hormonaux

C. Thérapies moléculaires ciblées

- Ce sont des traitements qui ciblent une anomalie moléculaire impliquée dans le processus de progression tumorale.
- Ils en existent deux grands types : les anticorps monoclonaux et les inhibiteurs de tyrosine kinases.

1. Anticorps monoclonaux (*tableau 141-VI*)

- Ils ciblent la partie extracellulaire des protéines, le plus souvent des récepteurs membranaires ou leur ligand.
- Ils bloquent ainsi la fonction du récepteur et recrutent des cellules du système immunitaire.
- Ils sont utilisés le plus souvent en association avec la chimiothérapie conventionnelle.
- Ils sont produits par génie génétique et sont partiellement (suffixe -imab) ou totalement humanisés (suffixe -umab).
- Comme pour toute perfusion d'anticorps, une réaction anaphylactique aiguë est possible.

Tableau 141-VI. Les principaux anticorps monoclonaux en cancérologie

Cetuximab (*Erbitux*) **Panitumumab (*Vectibix*)**	Anticorps anti-EGFR Effets secondaires : rash cutané Indications : cancers colorectaux métastatiques
Bevacizumab (*Avastin*)	Anticorps anti-VEGF Effets secondaires : HTA, protéinurie, thrombose, hémorragie Indications : cancers colorectaux et pulmonaires métastatiques, cancer du rein, glioblastome
Trastuzumab (*Herceptine*)	Anticorps anti-HER2 Effets secondaires : insuffisance cardiaque Indications : cancer du sein en situation adjuvante ou métastatique surexprimant HER2 en immunohistochimie ou avec amplification du gène en FISH
Rituximab (*Mabthera*)	Anticorps anti-CD20 Effets secondaires : risque de réaction cytokinique pendant la perfusion Indications : lymphome B non hodgkinien
Alemtuzumab (*Mabcampath*)	Anticorps anti-CD56 Effets secondaires : pancytopénie Indications : leucémie lymphoïde chronique

2. Inhibiteurs de tyrosine kinases (*tableau 141-VII*)

- Ils ciblent la partie intracytoplasmique des récepteurs membranaires.
- Ils n'ont pas d'action immunogène.
- Ce sont essentiellement des traitements oraux.

Tableau 141-VII. Principaux inhibiteurs de tyrosine kinases

Erlotinib (*Tarceva*) Anti-EGFR	**Effets secondaires** : rash cutané, diarrhée **Indications** : cancer du poumon non à petites cellules métastatiques
Sorafenib (*Nexavar*), sunitinib (*Sutent*) Anti-VEGFR	**Effets secondaires** : hypertension artérielle, syndrome main-pied, protéinurie, rarement insuffisance cardiaque **Indications** : cancer du rein métastatique
Imatinib (*Glivec*) Anti-bcr-abl Anti-c-Kit	**Effets secondaires** : toxicité digestive (nausée, diarrhée), musculaire (crampes, douleur), cutanée (rash) **Indications** : leucémie myéloïde chronique et tumeurs gastro-intestinales digestives

D. Immunothérapie passive

- Peu utilisée.
- BCG en instillations intravésicales pour le cancer superficiel de vessie, cytokines (interleukine 2 et interféron α) dans le mélanome, le cancer du rein et le myélome.

E. Immunomodulateurs non spécifiques

- Il s'agit de l'interleukine 2 et de l'interféron α.
- Ils stimulent le système immunitaire de façon non spécifique.
- Ils sont utilisés principalement dans le cancer du rein et le mélanome métastatique, mais de moins en moins.

F. Allogreffe de moelle osseuse

- Après une allogreffe de moelle osseuse, les lymphocytes transplantés vont réagir contre les cellules tumorales de l'hôte.
- Il s'agit de l'effet « greffon *versus* tumeur », très utilisé pour les leucémies aiguës de mauvais pronostic.

G. Chimiothérapie *in situ*

- Perfusion isolée de membre.
- Quelques centres en France maîtrisent cette technique réservée à de rares indications (mélanome, sarcome).
- Elle consiste à isoler un des membres sur une circulation extracorporelle (CEC) et à administrer des doses élevées de chimiothérapies dans le membre isolé.

H. Autres chimiothérapies

- **Chimiothérapie intrahépatique** : un cathéter artériel permet de délivrer de hautes doses de chimiothérapie dans les lésions hépatiques.
- **Chimiothérapie intrathécale** : pour le traitement de certaines hémopathies et méningites carcinomateuses.

■ **Chimiothérapie intrapéritonéale** :
– parfois indiquée dans le cancer de l'ovaire et certains cancers plus rares (pseudomyxome péritonéal) ;
– la technique consiste à diluer les agents de chimiothérapie qui sont injectés dans le péritoine, par un cathéter posé par voie chirurgicale.

IV. DÉCISION THÉRAPEUTIQUE MULTIDISCIPLINAIRE ITEM 170



■ La Haute autorité de la Santé a émis en 2006 des recommandations concernant la décision thérapeutique multidisciplinaire et la réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP).



Réunion de concertation pluridisciplinaire en cancérologie (HAS, 2006)

■ La RCP est un lieu d'échanges entre spécialistes de plusieurs disciplines sur les stratégies diagnostiques et thérapeutiques en cancérologie (*fig. 141-2*).

■ La RCP est organisée par un établissement, un groupe d'établissements ou un réseau de cancérologie, dans le cadre des centres de coordination en cancérologie (3C). La RCP constitue un élément essentiel de l'organisation des soins en cancérologie.

■ L'évaluation régulière des RCP doit rendre compte d'une amélioration continue de la qualité des soins et du service médical rendu au patient.

Critères de qualité des RCP

■ La *pluridisciplinarité* correspond à la présence d'au moins trois spécialités différentes qui doivent être adaptées au type de la RCP.

■ Leur fonctionnement doit être *formalisé* : rythme (au moins deux fois par mois), coordonnateur, secrétariat, type de dossiers à présenter, référentiels utilisés. Avant la réunion, une fiche standardisée de données médicales est remplie par le médecin qui inscrit le dossier à la RCP.

■ *Tous les nouveaux cas* doivent être présentés avant mise en route du primotraitement. Les dossiers des patients nécessitant une modification substantielle du traitement (reprise évolutive, toxicité…) sont également présentés.

■ Si le dossier répond à une situation clinique faisant l'objet d'une procédure standard de prise en charge (ayant fait l'objet d'un accord pluridisciplinaire et traduite dans un référentiel de pratiques validé) et figurant dans une liste établie par le réseau régional, il est possible de ne pas le discuter ; le dossier doit être présenté rapidement et la fiche RCP renseignée et archivée. Les autres dossiers sont obligatoirement discutés. Les propositions thérapeutiques sont fondées sur des *référentiels de pratique* élaborés à un niveau régional à partir de recommandations de pratique clinique nationales ou supranationales. Ils doivent être régulièrement actualisés. Les possibilités d'inclusion dans des essais thérapeutiques sont connues des participants.

■ *L'avis de la RCP* comporte la proposition thérapeutique ainsi que les noms et qualifications des participants. Il est intégré dans le dossier du patient (Dossier communicant en cancérologie). Si le traitement effectivement délivré diffère de la proposition de RCP, les raisons doivent être argumentées par le médecin.

■ *L'évaluation régulière* des RCP (fonctionnement, pluridisciplinarité…) permet une amélioration continue de leur qualité et, *in fine*, du service rendu aux patients.

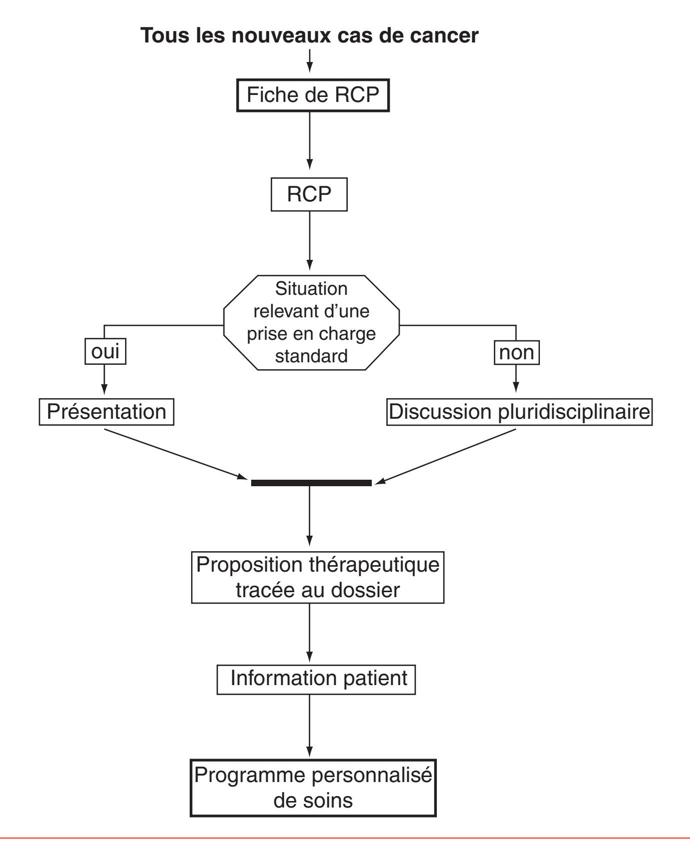


Fig. 141-2. La décision thérapeutique en cancérologie : recommandations 2006 de l'HAS.

V. INFORMATION DU MALADE ITEM 1

- L'obligation d'information est encadrée par deux textes majeurs :
  - le code de déontologie et les dispositions légales relatives aux droits des patients (article 35) ;
  - le dispositif d'annonce établi lors du premier Plan Cancer 2003.
- Le code de déontologie précise que le médecin doit au patient :
  - une « information loyale, claire et appropriée sur son état, ses investigations et les soins » ;
  - celle-ci doit lui permettre d'accepter ou de refuser les actes diagnostiques et/ou thérapeutiques proposés.
- Il doit être fait état de l'histoire naturelle de la maladie.
- Toute intervention, diagnostique ou thérapeutique, doit être décrite et les alternatives, lorsqu'elles existent, proposées :
  - le rapport bénéfice/risque doit être exposé, effets secondaires exceptionnels inclus ;
  - les informations données doivent avoir été compréhensibles, le médecin doit s'en assurer ;
  - une trace écrite de l'information donnée (dossier médical) est utile pour les autres acteurs de la prise en charge médicale. Elle favorise la continuité des soins ;
  - le dispositif d'annonce prévoit que l'information du malade passe par quatre temps :
    - le **temps médical** : le médecin référent informe le patient du diagnostic, de la décision de la RCP et remet au patient le programme personnalisé de soins,

- le **temps infirmier** : c'est un temps majeur de reformulation. L'infirmier reprécise le traitement, son déroulement pratique et propose au patient le recours à différents acteurs paramédicaux,
- le **temps des soins de support** : il consiste en l'intervention de différents acteurs impliqués dans le parcours de soins (diététicien, psychologue),
- le **temps de relation avec la médecine de ville** ;

– l'information de l'entourage doit prendre en compte le secret médical ;
– le patient désigne une personne de confiance apte à prendre les décisions en cas d'impossibilité pour le patient de donner son point de vue (perte de conscience, confusion) ;
– cette annonce est effectuée au cours d'une consultation spécifique, dédiée à l'annonce du diagnostic (consultation d'annonce) dans un lieu adapté (salle de consultation fermée, à l'abri du bruit, au calme), en présence éventuellement de la personne de confiance ou du conjoint ;
– l'annonce doit avoir lieu le plus tôt possible dès que tous les arguments diagnostiques sont réunis ;
– il faut tout d'abord déterminer ce que sait le patient et faire preuve d'empathie ;
– les informations à lui donner sont :

- le diagnostic précis de sa maladie avec son degré d'extension (l'existence ou non de métastases),
- le pronostic probable,
- les investigations et soins envisagés,
- les différentes options thérapeutiques ainsi que leurs avantages et leurs inconvénients, les risques et bénéfices attendus ;

– il faut s'assurer de la bonne compréhension du patient, reformuler si nécessaire ;
– expliquer l'éventualité d'un retentissement fonctionnel ou esthétique ;
– proposer un soutien psychologique, ou une simple consultation, le revoir à distance et proposer une adhésion à une association de malades ;
– l'information doit être loyale, claire et appropriée ;
– « Le médecin doit à la personne qu'il examine, qu'il soigne, ou qu'il conseille, une information claire, loyale et appropriée sur son état, les investigations et les soins qu'il propose, sauf urgence, impossibilité ou refus du malade » (conformément au décret n° 95-1000 du 6 septembre 1995) ;
– toute information médicale doit être consignée dans le dossier médical ;
– en cas de proposition de participation à un essai thérapeutique, un consentement doit être obligatoirement obtenu (loi Huriet).

Fiche **Dernier tour**

Traitement du cancer. Information du malade

Traitement

- Le traitement du cancer est le plus souvent multimodal.
- **La chirurgie** : plusieurs fonctions (diagnostique, pronostique et thérapeutique) :
  - elle doit être précédée d'un bilan d'opérabilité et d'un bilan d'extension ;
  - les critères de qualité de la chirurgie à visée carcinologique sont : exérèse monobloc, marges de sécurité pour obtenir une résection complète R0, examen extemporané parfois pour confirmer le diagnostic en peropératoire ;
  - les complications de la chirurgie sont : douleurs, transfusion, décompensation de comorbidités et à long terme : séquelles fonctionnelles et esthétiques.
- **La radiothérapie** : elle consiste en l'administration de rayons ionisants sur la tumeur en provoquant des cassures double-brins :
  - la radiothérapie peut être administrée par voie externe (radiothérapie conventionnelle, conformationnelle), par curiethérapie (endocavitaire ou interstitielle) ou par voie intraveineuse (radiothérapie métabolique) ;
  - elle peut être administrée seule ou associée à la chimiothérapie, l'hormonothérapie ou la chirurgie ;
  - les trois paramètres déterminant la radiosensibilité sont : l'oxygénation, la phase du cycle cellulaire et la radiosensibilité intrinsèque de la cellule 0 ;
  - les complications de la radiothérapie sont :
    - aiguës : radiodermite, radiomucite, toxicité hématologique,
    - chroniques : xérostomie, fibrose sous-cutanée, iléite, cystite radique, rectite radique, retard neuropsychologique, trouble de croissance, second cancer.
- **La chimiothérapie** : les agents de chimiothérapie peuvent être cytostatiques ou cytotoxiques (*tableau 141-VIII*) :
  - les cibles moléculaires sont essentiellement l'ADN et le fuseau mitotique 0 ;
  - la chimiothérapie peut être utilisée en situation métastatique (à visée palliative), adjuvante (après un traitement local) et néoadjuvante (avant un traitement local)

Tableau 141-VIII. Principaux agents de chimiothérapie

Classe	Cible	Mécanisme d'action	Indications/toxicités
Alkylant – Moutarde azotée: chlorambucil, cyclophosphamide, melphalan, ifosfamide – Aziridines : mitomycine C, thiotépa – Nitroso-urées : carmustine, fotemustine, lomustine, estramustine – Autres : temozolomide, dacarbazine	ADN (cycle-dépendant)	Ajout d'un groupement alkyle (adduit) formant des ponts intrabrins ou interbrins rendant la réplication impossible ou erronée	**Indications** Hémopathies, cancer du sein, sarcomes, tumeur de la vessie et du testicule **Toxicités** Insuffisance rénale, cystite hémorragique, encéphalopathie (ifosfamide), risque de leucémie secondaire, nausées
Sels de platine – Cisplatine, carboplatine, oxaliplatine	ADN	Ajout d'un groupement platine induisant des adduits interbrins, intrabrins	**Indications** – Très larges – Cancer du poumon, des VADS, de la vessie, testicule, sarcomes, ovaires, col utérin – Côlon (oxaliplatine)

Fiche Dernier tour

			Toxicités Nécrose tubulaire aiguë (cisplatine), ototoxicité (cisplatine), neuropathie périphérique (cisplatine et oxaliplatine), allergie (carboplatine et oxaliplatine)
Inhibiteurs topo-isomérase – Topo-isomérases I : irinotecan, topotecan – Topo-isomérases II : intercalants (anthracyclines : doxorubicine, epirubicine) et épipodophyllotoxines (étoposide)	Topo-isomérases I ou II (enzymes qui régulent la conformation de l'ADN durant la réplication et la transcription) (cycle-dépendant ou phase S-dépendant : topo-isomérases I)	Inducteurs ou stabilisateurs de coupures de l'ADN	**Indications** – Cancer colorectal (irinotecan), cancer du col utérin et cancer à petites cellules du poumon (topotecan) – Cancer du sein, sarcomes, lymphomes, cancer de la vessie (anthracyclines) **Toxicités** Diarrhée (irinotecan), cardiotoxicité, leucémie (anthracyclines)
Antimétaboliques – Antifolates : méthotrexate, ralitrexed et pemetrexed – Antagonistes puriques : 6-mercaptopurine, 6-thioguanine, cladirine, fludarabine, pentostatine – Antagonistes pyrimidiques : cytarabine, gemcitabine, 5 fluoro-uracile, capécitabine, tegafur	Folates, bases puriques, bases pyrimidiques (phase S-dependant)	Inhibiteurs de la synthèse des acides nucléiques	**Indications** Cancer du sein, côlon et pancréas (5-FU et capecitabine), leucémies (méthotrexate, fludarabine) **Toxicités** – Méthotrexate : stomatites, leucopénies, hépatites – 5-FU : stomatite, syndrome main-pied, vasospasme coronarien
Taxanes Paclitaxel et docetaxel	Fuseau mitotique Phase M-dépendant	Inhibiteurs de la dépolymérisation des microtubules	**Indications** Cancer du sein, du poumon, de l'ovaire (paclitaxel) **Toxicités** – Neuropathies périphériques (paclitaxel) – Onychodystrophie et neutropénie (docetaxel)
Vinca-alcaloïdes Vincristine, vinblastine, vindésine, vinorelbine	Fuseau mitotique Phase M-dépendant	Inhibiteurs de la polymérisation des microtubules	**Indications** Cancer du sein, de la vessie, des testicules **Toxicités** Neuropathies
Bléomycine	ADN	Cassure mono- ou bicaténaire	**Indications** Cancer des testicules **Toxicités** Fibrose pulmonaire

Fiche Dernier tour

■ **L'hormonothérapie** (*fig. 141-3* et *141-4*) :
– on distingue la castration (chirurgicale ou chimique par agonistes de la LH-RH), les inhibiteurs de la sécrétion surrénalienne (anti-aromatases) et les inhibiteurs des récepteurs périphériques (anti-œstrogènes : tamoxifène ; anti-androgènes : biculamide, nitulamide) ;
– les deux indications principales sont le cancer du sein avec expression des récepteurs hormonaux en situation métastatique ou adjuvante et le cancer de la prostate en situation métastatique ou localisé (en association avec la radiothérapie).

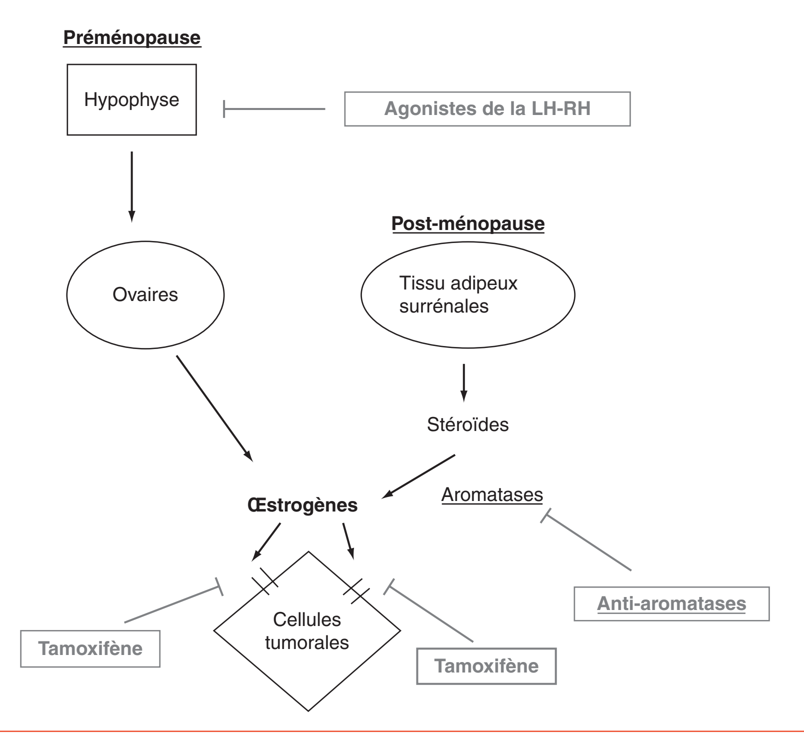


Fig. 141-3. Principe de l'hormonothérapie dans le cancer du sein.

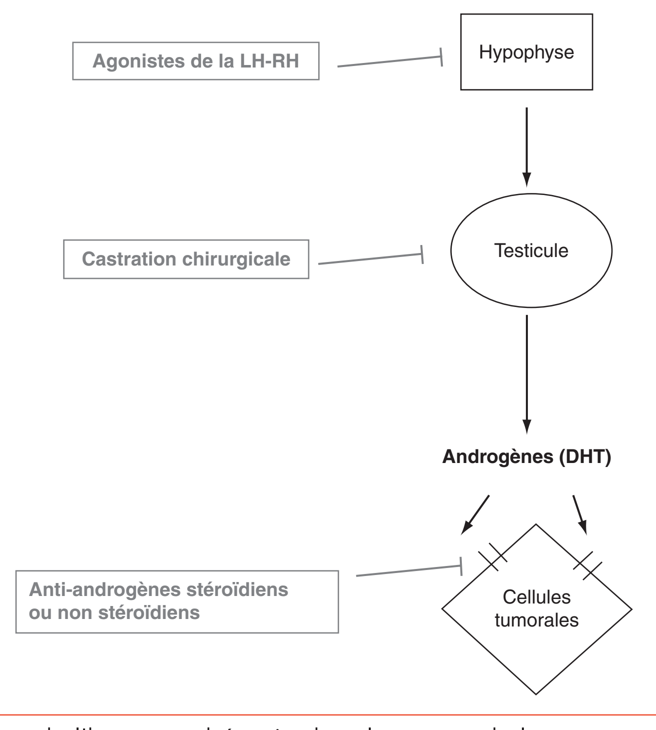


Fig. 141-4. Principe de l'hormonothérapie dans le cancer de la prostate.

Fiche Dernier tour

■ **Les thérapies ciblées** (*tableaux 141-IX et 141-X*) :
– ce sont des agents qui inhibent une protéine impliquée dans une voie oncogénique activée spécifiquement dans un type de cancer ;
– elles peuvent être des anticorps monoclonaux ou des inhibiteurs de tyrosine kinase.

Tableau 141-IX. Principaux anticorps monoclonaux utilisés en cancérologie

Cetuximab (*Erbitux*) **Panitumumab (*Vectibix*)**	Anticorps anti-EGFR **Effets secondaires** : rash cutané **Indications** : cancers colorectaux métastatiques
Bevacizumab (*Avastin*)	Anticorps anti-VEGF **Effets secondaires** : HTA, protéinurie, thrombose, hémorragie **Indications** : cancers colorectaux et pulmonaires métastatiques, cancer du rein, glioblastome
Trastuzumab (*Herceptine*)	Anticorps anti-HER2 **Effets secondaires** : insuffisance cardiaque **Indications** : cancer du sein en situation adjuvante ou métastatique surexprimant HER2 en immunohistochimie ou avec amplification du gène en FISH
Rituximab (*Mabthera*)	Anticorps anti-CD20 **Effets secondaires** : risque de réaction cytokinique pendant la perfusion **Indications** : lymphome B non hodgkinien
Alemtuzumab (*Mabcampath*)	Anticorps anti-CD56 **Effets secondaires** : pancytopénie **Indications** : leucémie lymphoïde chronique

Tableau 141-X. Principaux inhibiteurs de tyrosine kinases utilisés en cancérologie

Erlotinib (*Tarceva*) **Anti-EGFR**	**Effets secondaires** : rash cutané, diarrhée **Indications** : cancer du poumon non à petites cellules métastatiques
Sorafenib (*Nexavar*), **sunitinib (*Sutent*)** **Anti-VEGFR**	**Effets secondaires** : hypertension artérielle, syndrome main-pied, protéinurie, rarement insuffisance cardiaque **Indications** : cancer du rein métastatique
Imatinib (*Glivec*) **Anti-bcr-abl Anti-c-Kit**	**Effets secondaires** : toxicité digestive (nausée, diarrhée), musculaire (crampes, douleur), cutanée (rash) **Indications** : leucémie myéloïde chronique et tumeurs gastro-intestinales digestives

La décision multidisciplinaire

■ Toute décision initiale doit être discutée au cours d'une réunion de concertation pluridisciplinaire sur la base de référentiels nationaux ou régionaux **O** (*cf. fig. 141-2*).
■ Elle doit réunir un chirurgien, un radiologue et un cancérologue au minimum.
■ Un programme personnalisé de soins est élaboré et intégré au dossier médical.
■ Le médecin référent reste responsable de la décision.

Fiche Dernier tour

L'information du malade

- Elle s'appuie sur le code de déontologie et en particulier l'article 35 **0**.
- Elle s'appuie sur le dispositif d'annonce (mesure 40 du Plan Cancer) qui comporte quatre temps : médical, paramédical, soins de support, relation avec la médecine de ville **0**.
- Cette annonce est effectuée au cours d'une consultation spécifique, dédiée à l'annonce du diagnostic (consultation d'annonce) dans un lieu adapté (salle de consultation fermée, à l'abri du bruit, au calme), en présence éventuellement de la personne de confiance ou du conjoint.
- Les informations à lui donner sont :
  - le diagnostic précis de sa maladie avec son degré d'extension (l'existence ou non de métastases) ;
  - le pronostic probable ;
  - les investigations et soins envisagés ;
  - les différentes options thérapeutiques ainsi que leurs avantages et ses inconvénients, les risques et bénéfices attendus :
    - il faut s'assurer de la bonne compréhension du patient, reformuler si nécessaire,
    - proposer un soutien psychologique, ou une simple consultation, le revoir à distance et proposer une adhésion à une association de malades ;
    - l'information doit être loyale, claire et appropriée **0**.

ITEM 142

Prise en charge et accompagnement d'un malade cancéreux*

ITEM 69

Soins palliatifs pluridisciplinaires chez un malade en fin de vie. Accompagnement d'un mourant et de son entourage

	Tour 1	Tour 2	Tour 3	Dernier tour
Date				

OBJECTIFS

- Traitement symptomatique.
- Modalités de surveillance.
- Problèmes psychologiques, éthique et sociaux.
- Identifier une situation relevant des soins palliatifs.
- Argumenter les principes de la prise en charge globale et pluridisciplinaire d'un malade en fin de vie et de son entourage.
- Aborder les problèmes éthiques posés par les situations de fin de vie.

* Item 142 : Prise en charge et accompagnement d'un malade cancéreux à tous les stades de la maladie. Traitements symptomatiques. Modalité de surveillance. Problèmes psychologiques, éthiques et sociaux.

LIENS TRANSVERSAUX

- **ITEM 1** Relation médecin-malade. Annonce d'une maladie grave. La formation du patient atteint d'une maladie chronique. Personnalisation de la prise en charge médicale.
- **ITEM 7** Éthique et déontologie médicale.
- **ITEM 65** Bases neurophysiologiques et évaluation d'une douleur aiguë et chronique.
- **ITEM 66** Thérapeutiques antalgiques.
- **ITEM 143** Agranulocytose médicamenteuse : conduite à tenir.
- **ITEM 198** Dyspnée aigue et chronique.



Sujets tombés au concours de l'Internat : 2003

• 2003, zone Sud : Un homme de 50 ans, militaire à la retraite, tabagique (50 paquets-année) et alcoolique (1 litre de vin par jour), veuf depuis 5 ans vit avec son fils adulte qui travaille. En 1991, une dysphonie a fait découvrir un cancer du larynx qui a été mis en rémission complète par chimiothérapie puis laryngectomie totale suivie d'irradiation. Un an plus tard, il souffre d'une dysphagie en rapport avec un cancer du bas œsophage, disséminé au foie et comportant des localisations osseuses multiples.

Une chimiothérapie a été interrompue au bout de 2 cycles en raison de son inefficacité. Des douleurs diffuses sont survenues, motivant un traitement antalgique en ville. Le malade revient à l'hôpital car il ne peut plus s'alimenter ; il ne boit que des liquides, il a perdu 8 kg en 3 mois, pèse 45 kg pour 1,62 m et se plaint de douleurs osseuses insomniantes.

À l'examen, on note des râles bronchiques diffus, une hépatomégalie avec un bord inférieur dur, des douleurs à la palpation des segments des membres et un début d'escarre fessière. Le traitement en cours comporte de la buprénorphine (*Temgésic*) (1 comprimé matin et soir), une association de paracétamol et de codéine (*Efferalgan codéiné*) à la demande.

1) Commentez les traitements antalgiques débutés en ville.
2) Existe-t-il une indication de gastrostomie ?
3) Vous avez décidé de débuter un traitement par du chlorhydrate de morphine *per os*. Rédigez précisément votre ordonnance en mentionnant les médicaments nécessairement associées.
4) Le patient veut rentrer chez lui. Rédigez l'ensemble des prescriptions paramédicales qui peuvent l'aider au domicile.
5) Son fils vous appelle car son père ne peut plus rien avaler. À votre arrivée ce dernier est en coma stade 1 lié à sa maladie. Il ne prend donc plus son traitement oral. Quelles sont vos nouvelles prescriptions ?

CONSENSUS 

• Dispositif d'annonce, INCa. http://www.e-cancer.fr/soins/parcours-de-soins/dispositif-dannonce/un-temps-fort-du-parcours-de-soins

• Modalités de prise en charge de l'adulte nécessitant des soins palliatifs : recommandations de l'ANAES, décembre 2002. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/txt_soins_palliatifs_recommandations_finales_mise_en_ligne.pdf

• L'accompagnement des personnes en fin de vie et de leurs proches. Conférence de consensus 2004, ANAES, SFAP. http://www.sfap.org/pdf/VI-C7b-pdf.pdf

• Loi Léonetti : http://www.sfap.org/content/les-textes-officiels

• Loi relative aux droits des malades et à la fin de vie n° 2005-370 du 22 avril 2005.

• Décret n° 2006-119 du 6 février 2006 relatif aux directives anticipées prévues par la loi n° 2005-370 du 22 avril 2005 relative aux droits des malades et à la fin de vie et modifiant le Code de la santé publique (dispositions réglementaires).

• Décret n° 2006-120 relatif à la procédure collégiale prévue par la loi n° 2005-370 du 22 avril 2005 relative aux droits des malades et à la fin de vie et modifiant le Code de la santé publique (dispositions réglementaires).

POUR COMPRENDRE...

- À chaque phase évolutive du cancer, il faut bien identifier les objectifs du traitement :
  - **phase curative** : l'objectif est la guérison. Le patient et les soignants peuvent accepter un degré de toxicité iatrogène ;
  - **phase palliative** : cette phase est rencontrée dans la majorité des phases métastatiques. L'objectif est la prolongation de la survie et l'amélioration des symptômes ;
  - **la phase palliative terminale** : l'objectif est uniquement l'amélioration des symptômes. Les traitements ne doivent pas induire d'effets secondaires inconfortables.
- Pour les deux premières phases, **plusieurs types de traitements peuvent être utilisés** : chirurgie, radiothérapie, chimiothérapie, traitement antalgique, antidépresseurs, kinésithérapie...
- Le cancer peut avoir des **répercussions multiples et souvent associées** entre elles : retentissement physique (asthénie, dénutrition, douleur, impotence fonctionnelle), psychologique (dépression) et social (perte d'emploi, isolement social).
- **La prise en charge doit donc être globale et multidisciplinaire** : différents acteurs sont impliqués dans cette prise en charge (oncologue médical, radiothérapeute, chirurgie, infirmière, assistant social, kinésithérapeute...).
- Les soins de support sont tous les traitements visant à améliorer les symptômes liés à la maladie ou aux différents traitements entrepris.
- Les soins palliatifs sont les soins apportés à un patient atteint d'un cancer en phase palliative et/ou terminale. Ils ont pour vocation de soulager les symptômes physiques, psychologiques, sociaux du patient. Ils sont complémentaires des autres traitements.
- Un patient peut donc recevoir de la chimiothérapie et recevoir des soins palliatifs.
- Les symptômes les plus fréquents en phase palliative et/ou terminale sont la dénutrition, l'anorexie, la douleur et la dyspnée.
- Un patient atteint de cancer peut mourir de syndrome tumoral, de syndrome cachectique, d'embolie pulmonaire ou d'infection.
- Les soins palliatifs sont effectués par tous les médecins.
- La prise en charge du cancer a été orientée par un Plan Cancer 2003-2007 puis le second Plan Cancer 2009-2013 :
  - les mesures importantes du Plan Cancer sont :
    - renforcer la prévention en luttant contre le tabac et les cancers professionnels,
    - réorganiser les mesures de dépistage (généralisation du dépistage organisé du cancer du sein, favoriser le dépistage individuel du cancer du col utérin et du colon, améliorer les conditions de détection précoce du mélanome et garantir l'accès aux tests de prédisposition génétique des formes familiales de cancer,
    - améliorer la qualité des soins (généralisation de la réunion de concertation pluridisciplinaire, mise en place du dossier médical communicant, améliorer l'information donnée aux patients,
    - améliorer l'accompagnement du patient,

- améliorer la formation des personnels médicaux et paramédicaux prenant en charge les patients atteints de cancer,
- renforcer la recherche sur le cancer ;

– les cinq mesures phares du Plan Cancer 2 sont :

- assurer le transfert rapide des avancées de la recherche au bénéfice de tous les malades,
- mieux connaître la réalité des cancers en France,
- prévenir pour éviter des cancers ou réduire leur gravité,
- garantir à chaque patient un parcours de soins personnalisé et efficace,
- améliorer la qualité de vie pendant et après la maladie, combattre toute forme d'exclusion.

I. PRISE EN CHARGE D'UN PATIENT ATTEINT D'UN CANCER

Quel que soit le stade de la maladie, la prise en charge d'un patient atteint d'un cancer doit commencer par une évaluation complète du cancer, de l'identification des facteurs qui vont influencer la prise en charge et l'analyse des conséquences de la maladie et du traitement sur le patient.

A. Bilan du cancer

- Diagnostic anatomopathologique :
  - O – il affirme le diagnostic ;
  - – il peut donner des informations sur le pronostic en précisant le grade histologique, le degré de différenciation, la présence de mutations de gènes dont le résultat peut modifier la prise en charge (mutations des gènes *EGFR* et *K-RAS* et sensibilité aux traitements anti-EGFR).
- Bilan d'extension :
  - – il est établi grâce aux examens radiologiques, endoscopiques, scintigraphiques et biologiques ;
  - – l'extension est souvent définie par la classification T (tumeur), N (ganglions), M (métastases).
- Volume tumoral :
  - – il est déterminé par les examens radiologiques ;
  - – il est permet d'évaluer la réponse aux différents traitements antitumoraux.
- Vitesse évolutive.

B. Bilan du patient

- Âge et sexe :
  - – l'âge aggrave le pronostic, gêne l'application du traitement ou son renforcement ;
  - – c'est davantage l'âge physiologique qui compte plutôt que l'âge réel ;
  - – en fonction de l'âge, il faut penser à la contraception ou à la conservation de sperme.
- O Évaluation des comorbidités influençant la prise en charge :
  - – en raison du caractère pronostique de cette comorbidité qui pourrait être plus grave que le cancer (insuffisance cardiaque avancée avec cancer de la prostate peu agressif) ;

– ou qui risquent de décompenser pendant le traitement (insuffisance rénale modérée et cisplatine, insuffisance cardiaque et anthracyclines);
– ou qui risquent d'aggraver une toxicité induite par les traitements antitumoraux (insuffisance hépatique, insuffisance rénale).

■ Prise médicamenteuse : recherche de médicaments qui risquent d'interagir avec les agents de chimiothérapie (*tableau 69/142-I*).

Tableau 69/142-I. Interactions médicamenteuses des cytotoxiques

Cytotoxiques	Interaction médicamenteuse	Conséquence
Tous	Anticoagulants oraux	Difficultés d'équilibration
Cisplatine, ifosfamide, interleukine 2, méthotrexate haute dose	Médicaments néphrotoxiques Aminosides, biphosphonates, vancomycine, aciclovir, ampho B, produits iodés, lithium…	Risque d'insuffisance rénale
Vinca-alcaloïdes	Itraconazole	Majoration de la neurotoxicité
Vinca-alcaloïdes	Mitomycine	Majoration de la toxicité pulmonaire
Méthotrexate	AINS, kétoprofène, pénicilline, sulfamides, bactrim	Augmentation de la toxicité hématologique et hépatique (réduction de l'élimination rénale et déplacement de ses liaisons aux protéines plasmatiques)
Docetaxel	Inhibiteurs CYP3A4 (kétoconazole, itraconazole, erythromycine)	Augmentation des concentrations plasmatiques
Fluorouracile, capecitabine	Metronidazole	Augmentation de la toxicité du 5-FU
Irinotecan, imatinib	Millepertuis	Diminution de l'efficacité

■ Évaluation sociale si possible par un assistant social :
– activité professionnelle (musicien et risque de dysesthésies sous cisplatine);
– difficultés financières;
– niveau intellectuel;
– situation familiale dans le but de dépister un isolement social;
– conditions de logement (type d'habitat, distance par rapport aux structures de soins).

■ Évaluation psychologique :
– antécédent psychiatrique avec risque de décompensation;
– évaluation d'un éventuel risque suicidaire.

■ Histoire de la maladie avec si possible identification des facteurs pronostiques.

■ Examen clinique :
– identification des symptômes (douleur, impotence fonctionnelle, anorexie);
– conséquence sur l'état général :
  • asthénie avec évaluation du *performance status* : score ECOG (*tableau 69/142-II*) ou indice de Karnofsky;
  • perte de poids;
– retentissement sur les autres organes : fonction hépatique, rénale, pulmonaire, cérébrale.

Tableau 69/142-II. Échelle de l'OMS (score ECOG)

Grade	Description
0	Pleinement actif. Le malade peut exercer son activité normale sans aucune restriction
1	Restreint dans les activités physiques fatigantes, mais en ambulatoire, pouvant exercer une activité sans contraintes physiques importantes. Activité domestique légère, bureau, etc.
2	Patient ambulatoire et capable de s'occuper de lui-même pour ses soins personnels, mais incapable d'activité professionnelle ou à la maison. Debout plus de 50 % de la journée
3	Ne pouvant faire que le minimum pour ses soins personnels. Confiné au lit ou à la chaise plus de 50 % de la journée
4	Complètement handicapé dans sa vie, confiné au lit ou à la chaise, nécessitant l'assistance pour sa toilette et ses soins quotidiens

- Au terme de l'évaluation :
  - le diagnostic est annoncé au patient selon le dispositif d'annonce ITEM 1 ;
  - le pronostic peut être évalué ;
  - O la décision doit être prise en réunion de concertation pluridisciplinaire ;
  - en prenant en compte les facteurs pouvant influencer le traitement :
    - comorbidités,
    - risque social,
    - risque psychologique,
    - souhait du patient.

II. TRAITEMENT SYMPTOMATIQUE

A. Traitement symptomatique des effets secondaires liés aux traitements antitumoraux

1. Neutropénie fébrile ITEM 143

- **Définition** : la survenue d'un épisode fébrile (≥ 38,3 °C ou deux mesures ≥ 38 °C à 1 h d'intervalle) chez un patient d'onco-hématologie neutropénique (PNN < 500/mm^3 ou < 1 000/mm^3 avec baisse prévisible dans les heures à venir) est une urgence thérapeutique.

O Toute aplasie fébrile nécessite une antibiothérapie en urgence après réalisation d'un examen clinique complet et des prélèvements bactériologiques (foyer clinique, hémocultures couplées cathéter/périphérie, ECBU, radiographie thoracique).

- **Bilan diagnostique** : la recherche d'un foyer infectieux est systématique. Cette recherche doit comprendre : examen clinique (notamment orifice du cathéter, périnée et orifice buccal, examen abdominal et pulmonaire), radiographie du thorax, hémocultures sur cathéter et en périphérie, ECBU.
- **Prise en charge thérapeutique** : l'antibiothérapie empirique comprend une β-lactamine à large spectre active sur les entérobactéries, les germes déjà documentés dans l'histoire du patient, et si possible le pyocyanique et les entérocoques, qui est aussi efficace et mieux tolérée que l'association d'une β-lactamine et un amino-

side. L'adjonction de quinolones n'est pas recommandée sauf en cas d'insuffisance rénale ou en cas de myélome. En cas de foyer infectieux clinique, l'antibiothérapie sera orientée en fonction de la localisation de ce foyer.

- On ajoute un glycopeptide antistaphylococcique en cas de :
  - persistance de la fièvre à la 48e heure (sujet débattu);
  - d'hémoculture positive à cocci Gram+ en attente de l'antibiogramme;
  - en cas de signe de gravité;
  - en cas d'infection des tissus mous documentée;
  - en cas de colonisation connue à staphylocoque doré méti-R ou pneumocoque de sensibilité diminuée à la pénicilline.
- **Surveillance** : température, hémodynamique centrale et périphérique (pouls, TA, coloration des extrémités); NFS quotidienne, créatinine.

2. Prise en charge des nausées et des vomissements ITEM 345

- C'est un symptôme fréquent induit par de nombreux agents de chimiothérapie.
- On distingue :
  - **les nausées et vomissement précoces** survenant dans les 24 h suivant l'administration de la chimiothérapie;
  - **les nausées et vomissements retardées** persistant après les 24 h;
  - il existe également des nausées anticipées avant même l'administration de la chimiothérapie d'origine psychogène.
- Les agents de chimiothérapie ont des propriétés émétisants variables (*tableau 69/142-III*).
- Les associations augmentent le risque émétogène.
- Plusieurs classes médicamenteuses peuvent être utilisées :
  - les analogues de la sérotonine :
    - ce sont essentiellement le granisétron (*Kytril*) et l'odansetron (*Zophren*),
    - ce sont des antagonistes des récepteurs 5-HT3 à la sérotonine qui sont impliqués dans les vomissements secondaires à la chimiothérapie cytotoxique. Ces molécules sont très efficaces en traitement préventif;

Tableau 69/142-III. Propriétés des agents de la chimiothérapie

Risque émétogène	Agent de chimiothérapie
Haut risque (> 90 %)	Cisplatine Dacarbazine Carmustine Cyclophosphamide > 1 500 mg/m²
Modéré (30 %–90 %)	Oxaliplatine Carboplatine Ifosfamide Anthracyclines Irinotecan
Faible (10 %–30 %)	Taxanes Topotecan Antimétaboliques
Très faible (< 10 %)	Vinca-alcaloïdes bleomycine

- les antagonistes des récepteurs de la substance P : aprépitan (*Emend*) :
  - c'est un antagoniste sélectif des récepteurs de la substance P neurokine 1 (NK1),
  - il agit sur les nausées précoces et retardées ;
- les corticoïdes :
  - ce sont la prednisolone (*Solupred*), la prednisone (*Cortancyl*) et la dexaméthasone,
  - ils agissent à la fois sur les nausées précoces et retardées.

■ La prise en charge symptomatique des nausées précoces est adaptée au risque :
- **risque élevé** : élevé : antisérotonine J1 + corticoïdes J1-4 + aprepitant J1-3 ± lorazépam ;
- **risque intermédiaire** : antisérotonine J1+ corticoïdes J1 + aprepitant J1-3 ;
- **risque faible** : métoclopramide ou métopimazine ou alizapride + corticoïdes J1 ;
- **risque très faible** : pas de prophylaxie systématique.

■ Pour la prévention des nausées retardées, la prise en charge repose sur :
- risque élevé : en préventif, métoclopramide-corticoïdes ;
- risque intermédiaire : non systématique, si nausées-vomissements aigus ou si prophylaxie secondaire.

3. Prise en charge des mucites ITEMS 319 et 343

■ Ce sont des inflammations ou des lésions ulcérées de la muqueuse buccale ou digestive induites par les traitements anticancéreux.

■ Le risque est variable selon le type de traitement antitumoral : les facteurs de risque sont les associations d'agents de chimiothérapie, les doses intensives de chimiothérapie et la radiothérapie.

■ La prise en charge repose essentiellement par la réalisation de bains de bouche à base de solution alcaline.

■ Le traitement de la douleur repose sur les morphiniques et les anesthésiques locaux.

■ Il faut traiter les surinfections virales et mycotiques.

4. Toxidermie secondaire aux traitements anti-EGFR

■ Les traitements ciblant le récepteur à l'*epidermal growth factor* tels que l'erlotinib (*Tarceva*) et le cetuximab (*Erbitux*) induisent un rash cutané.

■ Celui-ci se caractérise par un érythème, des papules et des pustules sur le visage et le tronc apparaissant dans les 10 premiers jours et dont l'intensité est souvent corrélée à la dose.

■ Le traitement repose sur :
- des crèmes hydratantes sur les zones de xérose (*Dexeril*) ;
- des antibiotiques locaux sur les pustules (*Erythrogel*) ;
- si les lésions sont très inflammatoires, des corticostéroïdes locaux (*Diprosone*) peuvent être appliqués ;
- parfois, des antibiotiques systémiques peuvent être utilisés (*Doxycycline*).

B. Traitement des symptômes induits par la tumeur

1. Insuffisance respiratoire aiguë

■ Le bilan diagnostique comprend :
- radiographie du thorax ;

– gaz du sang ;
– numération-formule sanguine, CRP ;
– si besoin : scanner ou angioscanner ; fibroscopie bronchique si suspicion de lymphangite pulmonaire.

■ Étiologie :
– infection pulmonaire : O
  • il peut s'agir d'infections à germes typiques ou atypiques,
  • la survenue d'une aspergillose et d'une pneumocystose sont des événements fréquents. Les patients cancéreux peuvent également présenter des infections virales (CMV, herpès…) et des légionelloses,
  • la réalisation d'une fibroscopie bronchique associée à un lavage broncho-alvéolaire est nécessaire d'emblée en cas de mauvaise tolérance, d'immunosuppression sévère, de pneumopathie interstitielle diffuse ou en cas de persistance de signes infectieux avec une antibiothérapie adaptée lors d'une pneumopathie lobaire,
  • le reste du bilan comprend : des hémocultures, une antigénurie légionnelle et un scanner thoracique ;

Le traitement doit être débuté de façon empirique en urgence : β-lactamine en cas de suspicion de pneumopathie localisée bactérienne, cotrimoxazole en cas de suspicion de pneumocystose, quinolones ou macrolides en cas de suspicion de germes intracellulaires.

– infiltration tumorale : les causes peuvent être multiples : O
  • syndrome cave supérieur (lymphome, cancers bronchiques),
  • compression trachéale,
  • métastases,
  • lymphangite carcinomateuse,
  • pleurésie métastatique ou tamponnade,
  • leucostase pulmonaire (leucémie),
  • détresse respiratoire d'origine neurologique centrale ;
– toxicité pulmonaire des traitements anticancéreux :
  • la radiothérapie peut être responsable de pneumopathie aiguë post-radique (risque de surinfection) et de fibrose tardive,
  • certaines chimiothérapies ont également une toxicité pulmonaire directe: bléomycine, méthotrexate, agents alkylants, taxanes, gemcitabine, aracytine, inhibiteurs de mTOR ;
– embolie pulmonaire : O
  • très fréquente chez le patient cancéreux, en rapport avec les troubles de l'hémostase présents chez ces patients,
  • il faut l'évoquer de principe et réaliser un angioscanner (+++) ;
– surdosage en morphine ou en benzodiazépines ;
  • il faut rechercher systématiquement un myosis (qui est un signe d'imprégnation morphinique et non de surdosage),

- il faut dans ce cas injecter de la nalaxone en cas de suspicion d'intoxication aux morphiniques ;

– œdème aigu du poumon d'origine cardiaque si le patient a reçu des doses importantes d'anthracyclines ;
– péricardite constrictive.

2. Insuffisance rénale aiguë ITEM 310

■ Il faut en premier lieu éliminer une indication de dialyse à réaliser en urgence :
– hyperkaliémie ;
– œdème aigu du poumon ;
– troubles neurologiques ;
– troubles hémorragiques.

O ■ Il faut ensuite rechercher l'étiologie de l'insuffisance rénale en réalisant d'abord une échographie rénale à la recherche d'une dilation des voies pyélocalicielles témoignant d'une obstruction des voies urinaires et en déterminant si l'insuffisance rénale est fonctionnelle ou organique.

■ Les arguments en faveur d'une insuffisance rénale fonctionnelle sont :
– une hypotension, déshydratation extracellulaire ;
– rapport Na/K urinaire < 1 ;
– rapport urémie/créatininémie > 10 ;
– urée U/P > 8 ;
– rapport créatinine urine/plasma > 40.

■ Les causes pré-rénales sont essentiellement : les causes de déshydrations extracellulaire ou globale responsables de bas débit rénal (vomissements massifs, occlusion, insuffisance surrénalienne, hypercalcémie, carcinose péritonéale, hypoalbuminémie par dénutrition, insuffisance cardiaque, sepsis sévère).

■ Les causes post-rénales sont essentiellement : des adénopathies ou une masse tumorale qui compriment les voies pyélocalicielles, une rétention aiguë d'urines responsable d'une dilatation d'amont.

■ Les causes rénales sont essentiellement :
O – les nécroses tubulaires aiguës d'origine iatrogène : iode, cisplatine, méthotrexate, aminosides, amphotéricine B ;
– une précipitation des chaînes légères immunoglobulines (myélome) ;
– une infiltration tumorale (lymphomes, leucémie aiguë) ;
– glomérulopathie extramembranaire paranéoplasique (cancer du sein) ;
– les thromboses veineuses et artérielles liées aux états d'hypercoagulabilité chez les patients atteints de cancer ;
– atteintes microcristallines : hyperuricémie, hypercalcémies, précipitations phosphocalciques (lyse tumorale).

3. Hypercalcémie ITEM 319

■ **Définition** : c'est une calcémie corrigée > 2,60 mmol/l. La valeur de la calcémie doit toujours être rapportée à la protidémie. Le calcul de la calcémie corrigée est le suivant : calcémie (mmol/l) + (40 – albuminémie)/40.

- **Signes cliniques et paracliniques** :
  - troubles de conscience, confusion, nausées, vomissements, douleurs abdominales, constipation, déshydratation ;
  - à l'électrocardiogramme : tachycardie, raccourcissement du QT, allongement du PR, aplatissement de l'onde T, troubles du rythme.
- **Étiologie** :
  - ce sont essentiellement les métastases osseuses et la sécrétion paranéoplasique de PTHrp ;
  - on observe une hypercalcémie essentiellement dans les myélomes, les cancers du sein, de la thyroïde, de la prostate, du poumon, du rein.
- **Prise en charge symptomatique** :
  - il faut réhydrater massivement le patient : 4 litres de G5 % + 6 ou 8 g NaCl/l le premier jour, en passant les 2 premiers litres plus rapidement (8 heures par exemple) ; O
  - il faut administrer des biphosphonates intraveineux tels que l'acide zoledronique (*Zometa*) ;
  - il faut penser à l'épuration extrarénale si la calcémie est de 4 mmol/l et/ou associée à des signes de défaillance vitale.

4. Syndrome de lyse tumorale

- **Définition** : c'est un syndrome biologique résultant de la destruction de la tumeur, spontanée ou induite par le traitement, dans le contexte d'un cancer très sensible (leucémies aiguës, lymphomes de Burkitt et lymphomes non hodgkiniens).
- **Diagnostic** : hyperkaliémie, hyperuricémie, hyperphosphorémie, hypocalcémie, élévation des LDH, insuffisance rénale aiguë, CIVD.
- **Prise en charge** : elle est essentiellement préventive et repose sur :
  - hyperhydratation sodée au moment de la chimiothérapie en évitant le potassium dans les perfusions ;
  - éviter les alcalinisations abusives qui favorisent les précipitations phosphocalciques ;
  - éviter les apports de calcium qui favorise les précipitations phosphocalciques et l'insuffisance rénale ;
  - injection d'un hypo-uricémiant, urate-oxydase ou rasburicase ;
  - ne pas administrer d'allopurinol car il risque d'induire la formation de cristaux de xanthine ;
  - l'épuration extrarénale doit être envisagée en cas de trouble métabolique menaçant (hyperkaliémie, hyperphosphorémie, insuffisance rénale).

5. Hypertension intracrânienne

- **Signes cliniques** : céphalées, vomissements, œdème papillaire, puis troubles confusionnels et visuels, et engagement cérébral.
- **Prise en charge diagnostique** : un scanner cérébral doit être réalisé en urgence pour identifier l'origine métastatique, évaluer l'œdème et le risque d'engagement.
- **Prise en charge thérapeutique** : il faut administrer en urgence des corticoïdes intraveineux et en présence de signes de gravité du mannitol IV avant une irradiation encéphalique *in toto* (l'ensemble de l'encéphale).

6. Syndrome cave supérieur

- **Signes cliniques** : œdème en pèlerine, érythrose faciale, cyanose des membres supérieurs, turgescence jugulaire.
- **Prise en charge diagnostique** : un scanner thoracique avec injection de produit de contraste permet d'évaluer la cause (obstruction tumorale, thrombose cave supérieure).
- **Prise en charge thérapeutique** : il faut :
  - évaluer la gravité (gaz du sang, signes cliniques, urée, créatinine…) et la vitesse d'installation ;
  - réaliser de principe un écho-Doppler et mettre le patient sous anticoagulant à dose efficace ;
  - débuter au plus vite un traitement étiologique (corticoïdes, chimiothérapie, radiothérapie) après réalisation des prélèvements histologiques si le diagnostic tumoral n'est pas connu (essentiellement lymphomes, cancers bronchiques, tumeurs germinales) ;
  - discuter la pose d'une endoprothèse notamment en cas de maladie peu radio- ou chimiosensible.

C. Traitement des symptômes en phase palliative

Les symptômes les plus fréquents en phase palliative sont la douleur, les signes généraux (asthénie, dénutrition), respiratoires (dyspnée, toux), digestifs (nausées, trouble du transit, occlusion) et neuropsychiques (anxiété, dépression et confusion).

1. Traitement d'une dénutrition ITEM 295

O
- Le diagnostic d'une dénutrition est défini par au moins l'un des critères suivants :
  - amaigrissement > 10 % dans les six derniers mois ;
  - indice de masse corporelle < 18,5 ;
  - albuminémie < 30 g/dl ;
  - absence de prise alimentaire ou alimentation orale insuffisante, quantitative ou qualitative d'une durée > 7 jours.
- Une dénutrition est un facteur de mauvais pronostic chez les patients atteints de cancer.
- Une dénutrition est un facteur prédictif de mauvaise tolérance à la chimiothérapie.
- Il faut consulter l'avis d'un diététicien régulièrement en particulier au diagnostic et en phase métastatique, et d'un nutritionniste en cas de situation nutritionnelle complexe.
- La compensation de la nutrition peut être réalisée par des compléments alimentaires oraux voire une nutrition parentérale tout en tentant de maintenir des prises alimentaires habituelles (plus fréquentes mais en petites quantités).
- En phase palliative terminale, l'objectif du support nutritionnel est de limiter la fonte musculaire afin de préserver une autonomie satisfaisant au patient.
- Les besoins énergétiques sont de 30 kcal/kg/jour.

2. Traitement d'une dyspnée ITEM 198

- Les étiologies d'une dyspnée chez un patient atteint d'un cancer sont multiples :
  - embolie pulmonaire; O
  - lymphangite carcinomateuse;
  - métastases pulmonaires multiples;
  - épanchement pleural;
  - obstacle trachéal ou endobronchique;
  - épanchement péricardique;
  - infection pulmonaire;
  - syndrome cave supérieur;
  - insuffisance cardiaque souvent iatrogène (anthracyclines, trastuzumab);
  - pneumopathie radique;
  - anémie; O
  - origine centrale;
  - douleur;
  - psychogène (angoisse).
- La prise en charge d'une dyspnée doit être symptomatique (oxygénothérapie) et étiologique (ponction d'un épanchement pleural, anticoagulation en cas d'embolie pulmonaire…).
- En cas de dyspnée et en cas de phase palliative avancée :
  - le traitement étiologique n'est pas systématique : il faut prendre en compte sa faisabilité et les bénéfices escomptés;
  - le traitement symptomatique fait appel à plusieurs thérapies :
    - le traitement opioïde est le plus efficace : il permet de réduire la fréquence respiratoire et la perception de la dyspnée par action centrale, en débutant à 50 % de la dose habituellement utilisée à visée antalgique, O
    - bronchodilatateurs, en aérosols, en cas de bronchospasme,
    - corticoïdes, en particulier en cas de lymphangite et de syndrome cave supérieur, par exemple : methylprednisolone à la dose de 2 mg/kg pendant quelques jours puis en diminuant progressivement les doses,
    - psychotropes : en cas d'anxiété évidente,
    - scopolamine : en cas d'encombrement par stase de sécrétions salivaires,
    - limiter les apports hydriques,
    - éviter les aspirations trachéobronchiques,
    - maintenir une ambiance de la chambre paisible, le malade assis, en position confortable,
    - l'oxygénothérapie est utile en cas d'hypoxie lorsqu'elle apporte un réel bénéfice clinique.

3. Syndrome confusionnel

- Le syndrome confusionnel est fréquent et se caractérise par :
  - trouble de la conscience avec diminution de la capacité à mobiliser ou soutenir son attention;

– troubles cognitifs (désorientation temporo-spatiale, troubles de la mémoire, troubles de la perception) ;
– évolution rapide et fluctuante.

■ Les étiologies sont multiples et variées (*tableau 69/142-IV*).

Tableau 69/142-IV. Principales étiologies du syndrome confusionnel

Étiologie	A rechercher
Médicaments	Opiacés, psychotropes, antibiotiques (fluoroquinolones), corticoïdes
Troubles métaboliques	Hypercalcémie, hyponatrémie, insuffisance hépatique, hypoxie, hypercapnie, hypoglycémie
Troubles généraux	Fièvre, infection, douleur, fécalome, rétention d'urines
Lésion cérébrale	Métastase cérébrale, méningite carcinomateuse, crise comitiale (phase post-critique)
Troubles psychologiques	Anxiété, angoisse
Sevrage	Alcool, benzodiazépines

■ Le traitement comprend le traitement de la cause et un traitement symptomatique :
– confusion ne perturbant pas les soins, voie orale possible : traitement *per os* sans attendre l'agitation (par exemple : *Haldol* 1 à 3 mg en 2 à 3 prises par jour) ;
– confusion perturbant les soins, voie orale impossible : voie parentérale (*Haldol* à la seringue électrique, posologie variable entre 3 et 10 mg par 24 heures selon tolérance) ;



– si la confusion s'associe à une agitation empêchant toute approche diagnostique et en attendant d'en préciser l'étiologie psychiatrique ou somatique le *Loxapac* IM (de 50 à 200 mg) est le produit de référence.

4. Syndrome occlusif

■ Une occlusion par carcinose péritonéale survient fréquemment dans l'évolution des cancers gynécologiques et digestifs.

■ Les autres étiologies à rechercher sont essentiellement les sténoses iatrogènes (sténose radique, opiacés).

■ En cas d'occlusion intestinale, la chirurgie palliative est à discuter en première intention.

■ En fin de vie, le traitement sera essentiellement médical et les mesures symptomatiques à entreprendre sont :
– lutte contre la douleur ;
– traitement des nausées et des vomissements ;
– arrêt d'un traitement laxatif ;
– maintenir une hydratation suffisante et correction des troubles hydroélectrolytiques.



Recommandations ANAES 2002

- Pour lutter contre la douleur, l'association opioïdes-antispasmodiques est préconisée.
- Utiliser la scopolamine butylbromure comme antispasmodique.
- Privilégier l'halopéridol comme antiémétique (le métoclopramide et les autres antiémétiques stimulant la vidange gastrique sont classiquement déconseillés).
- Les antagonistes des récepteurs 5-HT3 sont utilisables en deuxième intention. L'octréotide est indiqué en dernier recours.
- L'aspiration gastrique n'est proposée qu'aux cas de vomissements résistant aux traitements précédents ou de vomissements fécaloïdes.

III. PROBLÈMES PSYCHOLOGIQUES

- Lors de l'annonce d'une mauvaise nouvelle (diagnostic ou rechute), des troubles psychologiques réactionnels sont très fréquents et se manifestent par des réactions de défense ITEM 1.
- Le patient passe en général par cinq étapes d'adaptation :
  - le déni : le patient refuse la réalité du diagnostic et/ou sa gravité ;
  - la révolte : qui se manifeste par de l'agressivité envers le personnel soignant ;
  - le marchandage ;
  - la dépression ;
  - l'acceptation : le patient est lucide et résigné devant la réalité de la maladie.
- 10 % des patients atteints de cancer souffrent de syndrome dépressif.
- Les facteurs de risque de dépression sont :
  - patients hospitalisés ou avec une maladie en progression ;
  - présence de symptômes somatiques : douleur, dénutrition, anémie.
- Cette dépression peut conduire à un risque suicidaire : les antécédents de dépression sont à rechercher systématiquement.
- Les facteurs de gravité sont :
  - existence d'une pathologie psychiatrique associée ;
  - scénario précis de suicide ;
  - isolement social ou familial ;
  - impulsivité (prise de toxiques en particulier d'alcool, antécédent de tentative de suicide).
- Les deux signes majeurs à rechercher sont :
  - humeur dépressive ;
  - perte d'intérêt durant plus de 15 jours présents.
- D'autres signes sont possibles : sentiment de culpabilité, d'inutilité et de désespoir.
- En l'absence de signes de gravité : prescription en première intention d'inhibiteur de la recapture de la sérotonine (par exemple, *Seropram* ou *Deroxat*) après information du patient en l'absence de contre-indication.

CONSENSUS

Recommandations ANAES 2002

- L'épisode dépressif ne sera traité par antidépresseurs qu'en fonction des critères de durée et d'intensité des symptômes.
- Les antidépresseurs sont proposés en test thérapeutique au moins 3 semaines.
- Le choix de la molécule s'effectue en fonction de sa tolérance et de sa rapidité d'action.
- Le changement éventuel de molécule ne doit pas intervenir dans un délai trop court.
- En cas d'échec : vérifier l'observance du traitement et changer si nécessaire de classe d'antidépresseurs.
- En cas d'antécédent psychiatrique ou de risque suicidaire : avis psychiatrique obligatoire, surveillance rapprochée par les soignants et éventuellement la famille, prescription de neuroleptique sédatif et d'anxiolytique.
- Dans tous les cas : proposer soutien onco-psychologie, activité de relaxation, groupes de paroles.

IV. PROBLÈMES ÉTHIQUES ITEM 7

- Le patient atteint d'un cancer doit bénéficier :
  - d'un accompagnement éclairé, d'une assistance affective et spirituelle ;
  - dans le respect des convictions du patient : respect des opinions philosophiques et religieuses, respect de sa dignité et de son intimité ;
  - dans le respect de la confidentialité avec respect du secret médical.
- Lors du diagnostic :
  - le médecin doit suivre le dispositif d'annonce défini par la mesure 40 du Plan
0 Cancer ITEM 1 ;



  - le dispositif d'annonce est une mesure du Plan Cancer, assurant de meilleures conditions d'annonce du diagnostic de leur maladie ;
  - tout patient atteint de cancer doit pouvoir bénéficier, au début de sa maladie et/ou en cas de récidive, d'un dispositif d'annonce organisé, qui doit être mis en place dans tous les établissements traitant des patients atteints de cancer ;
  - ce dispositif repose sur une coordination interprofessionnelle.



CONSENSUS

Les quatre temps du dispositif d'annonce

- **Un temps médical** : il correspond à une ou plusieurs consultations dédiées à l'annonce du diagnostic de cancer puis à l'annonce de la proposition de stratégie thérapeutique définie lors de la réunion de concertation pluridisciplinaire. Ce projet thérapeutique est présenté au patient par le médecin. La décision thérapeutique, comprise et acceptée par le malade, est ensuite formalisée par écrit et lui sera remise sous forme d'un programme personnalisé de soins.
- **Un temps d'accompagnement soignant** : il permet au malade ou à ses proches d'accéder, selon leurs choix, à des soignants disponibles à cet effet, qui écoutent, reformulent, donnent

de l'information et peuvent orienter le patient vers d'autres professionnels tels que l'assistant social, le kinésithérapeute, le psychologue ou le diététicien.
- **L'accès à une équipe impliquée dans les soins de support** : elle permet, en collaboration avec les équipes soignantes, de soutenir le patient et de le guider dans ses démarches, en particulier sociales.
- **Un temps d'articulation avec la médecine de ville** : pour améliorer la continuité des soins et la cohérence de la prise en charge.

- Lors des soins palliatifs : plusieurs réponses aux problèmes éthiques posés par les patients atteints de cancer ont été définies par la loi Léonetti du 22 avril 2005. 0
- Les soins doivent respecter trois principes éthiques :
  - **principe d'autonomie** : respect de la volonté de la personne malade ;
  - **principe de bienfaisance** : soulagement de la souffrance du malade ;
  - **principe de non-malfaisance** : refus de l'obstination déraisonnable ;
  - auquel on peut rajouter un **devoir de non-abandon**.
- Les décisions doivent être prises de façon collégiale et pluridisciplinaire : 0
  - en particulier lors des décisions de limitation ou d'arrêt de traitement ;
  - en suivant l'article 37 du code de déontologie : 0
    - recherche l'existence de directives anticipées qui priment sur les autres avis ;
    - recueillir l'avis de la personne de confiance (prioritaire sur la famille) désignée par le patient et qui le représente dans le cas où elle perdrait l'aptitude à exprimer sa volonté, et de la famille ou du tuteur en cas de majeur protégé ;
    - recueillir l'avis de l'équipe soignant et de médecin extérieur à la prise en charge directe du patient ;
  - les éléments doivent être recueillis dans le dossier médical, à savoir :
    - date des réunions,
    - noms et qualité des intervenants,
    - arguments avancés par chaque intervenant,
    - photocopie des directives anticipées ;
  - au final, la décision doit être motivée et incombe au médecin en dernière instance.

V. PROBLÈMES SOCIAUX

- La prise en charge sociale a pour but de maintenir la vie sociale du patient.
- Une évaluation sociale, économique et familiale précoce doit être réalisée par un assistant social pour identifier :
  - une perte d'emploi ;
  - des problèmes financiers ;
  - une peur de la dépendance ;
  - un isolement social ;

– une ou plusieurs personnes à charge ;
– des conflits familiaux ;
– une évaluation des besoins et des ressources disponibles.

0 ■ Une déclaration de prise en charge à 100 % doit être réalisée par le médecin traitant.

■ Les conséquences liées à la perte d'activité professionnelle peuvent être prises en charge :
– il faut favoriser le maintien d'une activité professionnelle si son état le permet.
– si cela n'est pas possible : proposer un arrêt de travail :
  • celui-ci garantit pour les salariés des indemnités journalières correspondant à la moitié du salaire journalier de base jusqu'à 36 mois au maximum,
  • au-delà, le patient reprend une activité professionnelle ou si cela n'est pas possible, il est placé en invalidité s'il a moins de 60 ans et une capacité de travail réduite d'au-moins deux tiers,
  • s'il a plus de 60 ans, le patient est placé en retraite anticipée à taux plein pour inaptitude au travail,
  • pour les fonctionnaires, le régime d'indemnisation est plus favorable. Pour les non-salariés, aucune indemnisation automatique n'est prévue ;
– favoriser la reprise du travail même à temps partiel.

■ Une prise en charge des soins est prévue par l'assurance-maladie :
– les pathologies cancéreuses figurent sur la liste des 30 affections de longue durée (ALD 30) ;
– à ce titre le patient bénéficie de l'exonération du ticket modérateur (prise en charge à 100 % des frais de santé) pour les soins directement liés au cancer ;
– lors d'une hospitalisation, les frais liés au séjour (forfait hospitalier) restent à la charge du patient (pris en charge par les mutuelles du patient ou la CMU) ;
– les transports liés aux soins sont pris en charge à 100 % mais nécessitent une justification sur la prescription médicale et peuvent être refusés par le médecin-conseil. Les remboursements de transports peuvent être soumis à une entente préalable dans certaines conditions.

■ Proposer l'adhésion à des associations de malades et de groupes de paroles :
– prévoir des auxiliaires de vie, des garde-malades, des livraisons de repas si le patient retourne à son domicile et si cela est nécessaire ;
– une allocation compensatrice pour tierce-personne est prévue aux assurés reconnus invalides ;
– les frais occasionnés par le recours aux aides peuvent être remboursés.

VI. SURVEILLANCE

0 ■ La surveillance sera effectuée à vie.

■ En alternance entre les différents acteurs impliqués dans la prise en charge (oncologue référent, chirurgie, médecin généraliste).

- Elle a un double objectif :
  – surveillance d'une récidive locale (cancer du sein) ou métastatique, d'une progression du cancer ou de l'apparition d'un second cancer épidémiologiquement lié ; 0
  – surveillance des effets secondaires à long terme des traitements ; 0
  – en particulier surveillance d'état psychologique, de la réinsertion sociale et familiale.
- Elle s'effectuera :
  – par un examen clinique complet centré sur l'organe atteint ;
  – par des examens radiologiques adaptés à la localisation antérieure ;
  – par des examens biologiques (marqueurs tumoraux si élevés avant le traitement) ;
  – à une fréquence rapprochée au début puis progressivement élargie.

VII. SOINS PALLIATIFS

A. Définition

- Selon l'OMS (2002) :
  – les soins palliatifs cherchent à améliorer la qualité de vie des patients et de leur famille, face aux conséquences d'une maladie potentiellement mortelle, par la prévention et le soulagement de la souffrance, identifiée précocement et évaluée avec précision, ainsi que par le traitement de la douleur et autres problèmes physiques, psychologiques et spirituels qui lui sont liés ;
  – les soins palliatifs cherchent à soulager les quatre types de souffrance potentiellement rencontrés en fin de vie : souffrance somatique, psychologique, sociale et spirituelle.

B. Organisation

- Ils s'exercent à l'hôpital ou à domicile : 0
  – différentes structures hospitalières existent : établissement dédié aux soins palliatifs, unité de soins palliatifs au sein d'un hôpital, lits identifiés au sein d'un service avec intervention d'une équipe mobile de soins palliatifs ;
  – en ambulatoire, les soins palliatifs peuvent s'exercer au cours de consultations de soins palliatifs, au cours de passages dans des structures d'hôpital de jour de soins palliatifs ou à domicile *via* l'inclusion dans un réseau de soins palliatifs.

C. Principes généraux

- La loi Léonetti (2005) a fixé le cadre général des soins palliatifs. 0
- En toutes circonstances, le médecin doit s'efforcer de soulager les souffrances du malade par des moyens appropriés à son état et l'assister moralement.
- **1er principe** : les situations d'arrêt ou de limitation de traitement chez un patient incapable d'exprimer sa volonté ont été fixées dans la loi Léonetti.

CONSENSUS

Principes fixés par la loi Léonetti

- Chez une personne consciente, aucun acte médical ni aucun traitement ne peut être pratiqué sans le consentement libre et éclairé. En conséquence, le médecin doit respecter la volonté de la personne après l'avoir informée des conséquences de ses choix.
- Le médecin doit s'abstenir de toute obstination déraisonnable dans les investigations ou la thérapeutique et peut renoncer à entreprendre ou poursuivre des traitements qui apparaissent inutiles, disproportionnés ou qui n'ont d'autres objet ou effet que le maintien artificiel de la vie.
- O Les procédures d'arrêt de soins doivent respecter les principes suivants :
  - recherecher des directives anticipées ;
  - recueillir l'avis de la personne de confiance ;
  - avis du tuteur ;
  - procédure collégiale (au moins un médecin extérieur sans lien hiérarchique).

- O **2e principe** : le principe du double effet :
  - si le médecin constate qu'il ne peut soulager la souffrance d'une personne, en phase avancée ou terminale d'une affection grave et incurable, quelle qu'en soit la cause, qu'en lui appliquant un traitement qui peut avoir pour effet secondaire d'abréger sa vie, il doit en informer le malade, la personne de confiance, la famille ou à défaut un des proches ;
  - l'augmentation des doses d'antalgiques ou de sédatifs qui entraînerait le décès du patient ;
  - un acte peut avoir deux effets : un bon qui est voulu et l'autre mauvais qui est possible mais pas voulu.
- O **3e principe** : fournir une substance mortelle au patient (suicide assisté) ou réaliser une injection avec l'intention de tuer le patient (euthanasie) sont interdits.
- Les soins palliatifs doivent être employés dans les situations suivantes :
  - affection au stade terminal, le patient et/ou la famille en étant informés ;
  - priorité donnée au soulagement des symptômes plutôt qu'au traitement spécifique de la pathologie sous-jacente par le patient et/ou la famille ;
  - progression de la maladie documentée, ou nombreux séjours hospitaliers dans les six derniers mois en urgence, ou altération récente de l'état général ;
  - altération de l'état nutritionnel.
- Les soins palliatifs sont exercés par des équipes multidisciplinaires associant médecin, infirmière, psychologue…
- O Ils s'adressent au patient en fin de vie mais aussi à l'entourage.



- Les soins palliatifs ont donc pour objectif de soulager les différents symptômes physiques survenant chez le patient en fin de vie :
  - soulager la douleur ;
  - soulager les symptômes d'inconfort en fin de vie (asthénie, dyspnée, nausées, cachexie, troubles du transit) ;
  - assurer le confort du patient :
    - soins corporels pour diminuer le risque de plaies cutanées,

- lutter contre la déshydratation et la sensation de faim,
- lutter contre les symptômes psychologiques : traitement d'une anxiété, d'une dépression.

■ Les aspects sociaux sont également pris en compte : les problèmes sociaux et familiaux sont à identifier rapidement par une évaluation socio-économique de la famille. Le recours aux services sociaux doit être encouragé.

■ Les aspects spirituels sont également pris en compte : il faut proposer un accompagnement attentif, une assistance affective et spirituelle, dans le respect des convictions du patient.

■ En phase terminale, tous les traitements dits « futiles » (antihypertenseurs, hypoglycémiants, suppléments vitaminiques, etc.) sont à arrêter.

■ Seuls les traitements qui peuvent améliorer le confort du patient sont gardés et l'intérêt d'une antibiothérapie se discute au cas par cas.

■ Une aide à la famille doit être également apportée : en leur apportant des informations régulières, et un soutien psychologique :

– il est essentiel de ne pas refuser les aides proposées par les proches d'un patient qui pourraient être vécu comme une interférence avec la prise en charge proposée par les soignants ;

– il faut informer les proches en commençant par les personnes désignées par le patient (la personne de confiance en particulier) mais toujours dans le cadre du secret médical ;

– il faut aider et soutenir les proches du patient par une écoute attentive et une disponibilité importante en leur proposant si besoin un soutien par un psychologue et/ou des groupes de paroles ;

– il faut également prévoir et anticiper avec les proches les retentissements sociaux induits par la perte du patient (financier en particulier) et leur proposer si besoin l'aide des assistants sociaux.



Recommandations ANAES 2002 :
prise en charge en cas de phase terminale

■ Les soins d'hygiène (toilette, rasage du malade) et en particulier les soins de bouche sont à assurer jusqu'au bout, en étant le moins traumatisant possible.

■ L'alimentation parentérale n'est plus nécessaire à ce stade et le maintien d'une hydratation parentérale est à discuter selon l'intensité des symptômes liés à la déshydratation.

■ La voie sous-cutanée peut être préférée (sauf si le malade dispose d'une chambre d'injection implantable).

■ La douleur doit être soulagée jusqu'au bout même chez un patient dans le coma.

■ Les antalgiques d'action rapide sont à privilégier.

■ Les benzodiazépines d'action rapide (par exemple le midazolam) utilisées à des doses anxiolytiques, non hypnotiques sont indiquées.

■ La morphine peut être nécessaire pour ralentir le rythme respiratoire.

■ La sédation par benzodiazépines associées ou non à la morphine reste le dernier recours en cas de dyspnée résistante ou en cas de survenue d'un stridor aigu.

Fiche **Dernier tour**

Prise en charge et accompagnement d'un malade cancéreux à tous les stades de la maladie

Prise en charge

- La prise en charge doit être globale et multidisciplinaire O et doit inclure le bilan du cancer et le bilan du patient.
- Le bilan du cancer doit comporter :
  - diagnostic histologique : diagnostic positif O pour l'immense majorité des cancers, évaluation du degré de différenciation et des facteurs histopronostiques ;
  - bilan d'extension qui aboutit à la classification TNM grâce aux examens radiologiques, scintigraphiques, endoscopiques et biologiques ;
  - le volume tumoral grâce aux examens d'imagerie permettant d'évaluer la réponse aux traitements antitumoraux (évaluation des cibles).
- Le bilan du patient prend en compte : l'âge, le sexe, les comorbidités O qui peuvent influencer la prise en charge, les médicaments afin d'évaluer les interactions médicamenteuses, l'évaluation psychologiques, l'évaluation sociale et familiale, l'histoire de la maladie et les symptômes et les retentissements sur les différentes fonctions physiologiques.

Traitement symptomatique

- Traitement des principaux symptômes liés aux traitements antitumoraux :
  - les symptômes secondaires aux traitements antitumoraux sont essentiellement les nausées, les mucites, les diarrhées, l'alopécie en termes de fréquence et la neutropénie fébrile en termes de gravité ;
  - les nausées : elles peuvent être précoces, retardées ou anticipées. Ce sont les associations à base de cisplatine qui sont les plus émétogènes. La radiothérapie abdominale induit également des nausées. La prise en charge repose surtout sur les inhibiteurs des récepteurs 5-HT3 à la sérotonine (les sétrons), les inhibiteurs des récepteurs de la substance P (l'aprépitan) et les corticoïdes ;
  - la mucite et les diarrhées : les associations de chimiothérapie ainsi que la radiothérapie peuvent induire une mucite. Le traitement préventif peu efficace repose sur des bains de bouche à base de solution alcaline ;
  - la neutropénie fébrile : syndrome fébrile associé à une chute des PNN < 500/mm^3. C'est une urgence médicale. Il faut réaliser un bilan bactériologique complet et prescrire une antibiothérapie par β-lactamine à large spectre en monothérapie O ;
  - les toxidermies aux anti-EGFR (erlotinib et cetuximab) : c'est un rash acnéiforme survenant dans les 10 premiers jours. Le traitement repose des antibiotiques locaux, de la diprosone sur les lésions inflammatoires et des antibiotiques par voie générale.
- Traitement des symptômes induits par la tumeur :
  - les symptômes le plus fréquemment induits par la tumeur sont : l'insuffisance respiratoire aiguë, l'insuffisance rénale, l'hypercalcémie, le syndrome de lyse tumorale, l'hypertension intracrânienne, le syndrome cave supérieur ;
  - ce sont des urgences médicales nécessitant parfois des gestes de réanimation dont l'indication doit être discutée entre le réanimateur et l'oncologue référent du patient (évaluation de la balance bénéfice/risque en fonction de l'évolution de la tumeur).
- Traitement des symptômes en phase palliative :
  - les symptômes les plus fréquents en phase palliative sont la douleur, les signes généraux (asthénie, dénutrition), respiratoires (dyspnée, toux), digestifs (nausées, troubles du transit, occlusion) et neuropsychiques (anxiété, dépression et confusion) ;

Fiche Dernier tour

– une dénutrition est définie par : un amaigrissement > 10 % dans les six derniers mois, un indice de masse corporelle < 18,5, une albuminémie < 30 g/dl ou une absence de prise alimentaire ou alimentation orale insuffisante, quantitative ou qualitative d'une durée > 7 jours O. Un support nutritionnel après avis d'un diététicien doit être réalisé par voie entérale ou parentérale ;
– la dyspnée chez un patient atteint de cancer peut avoir de causes multiples : infiltration tumorale, infection O, embolie pulmonaire O, épanchement pleural, péricardite, insuffisance cardiaque, anémie, surdosage morphinique. En phase palliative, le traitement morphinique est le traitement le plus efficace O ;
– la confusion a de nombreuses étiologies : toujours rechercher des troubles ioniques, un surdosage médicamenteux (morphine) ou des métastases cérébrales. Le traitement est adapté à l'intensité et repose sur les neuroleptiques (*Haldol*) ;
– l'occlusion se voit essentiellement dans les cancers gynécologiques et digestifs par carcinose. Le traitement repose sur les corticoïdes, les antisécrétoires et les traitements antalgiques.

Problèmes psychologiques

■ Après l'annonce du cancer, le patient passe en général par cinq phases O : déni, révolte, marchandage, dépression et acceptation.
■ Il faut toujours rechercher un syndrome dépressif quel que soit le stade de la maladie.
■ Les signes de gravité sont : l'existence d'une pathologie psychiatrique associée, un scénario précis de suicide, un isolement social ou familial et une impulsivité.
■ L'épisode dépressif ne sera traité par antidépresseurs qu'en fonction des critères de durée et d'intensité des symptômes.

Problèmes éthiques

■ L'annonce d'un cancer doit se faire selon la mesure 40 du Plan cancer avec quatre temps d'annonce O : temps médical, temps d'accompagnement soignant, accès à une équipe impliquée dans les soins de support, temps d'articulation avec la médecine de ville.
■ Trois principes éthiques doivent être appliqués O : principe d'autonomie, principe de bienfaisance et principe de non-malfaisance.
■ Les décisions doivent être prises de façon collégiale et pluridisciplinaire, en suivant l'article 37 du code de déontologie O.

Problèmes sociaux

■ Les conséquences sociales d'un cancer sont souvent négligées.
■ Une prise en charge à 100 % des soins est prévue O.
■ Une partie des conséquences liées à la perte d'activité professionnelle peuvent être prises en charge.
■ Il faut proposer l'adhésion à des associations de patients.

Surveillance

■ La surveillance est effectuée à vie O.
■ Elle a pour objectif de rechercher des signes de récidive O ou de seconde localisation et de rechercher des complications des traitements.
■ Elle repose le plus souvent sur un examen clinique et des examens radiologiques adaptés à la localisation.

Soins palliatifs

■ Les soins palliatifs sont exercés par des équipes multidisciplinaires associant médecin, infirmière, psychologue.
■ Ils s'exercent en complément des soins spécifiques et non pas quand « il n'y plus rien à faire ».
■ L'objectif des soins palliatifs est de soulager les différents symptômes physiques survenant chez le patient en fin de vie et ils s'adressent au patient et à l'entourage O.

Fiche Dernier tour

- Ils s'effectuent :
  - en hospitalisation : dans des unités de soins palliatifs, ou dans des lits dédiés et gérés par une équipe mobile de soins palliatifs ;
  - en ambulatoire : dans des hôpitaux de jour, en consultation ou à domicile *via* des réseaux de soins palliatifs.
- Les principes des soins palliatifs sont fixés par la loi Léonetti **0** et sont essentiellement :
  - chez une personne consciente, aucun acte médical ni aucun traitement ne peut être pratiqué sans le consentement libre et éclairé **0** ;
  - le principe du double effet **0** : il doit informer le malade, la personne de confiance, la famille ou à défaut un des proches, s'il ne peut soulager la souffrance d'une personne, en phase avancée ou terminale d'une affection grave et incurable qu'en lui appliquant un traitement qui peut avoir pour effet secondaire d'abréger sa vie ;
  - fournir une substance mortelle au patient (suicide assisté) ou réaliser une injection avec l'intention de tuer le patient (euthanasie) sont interdits **0**.

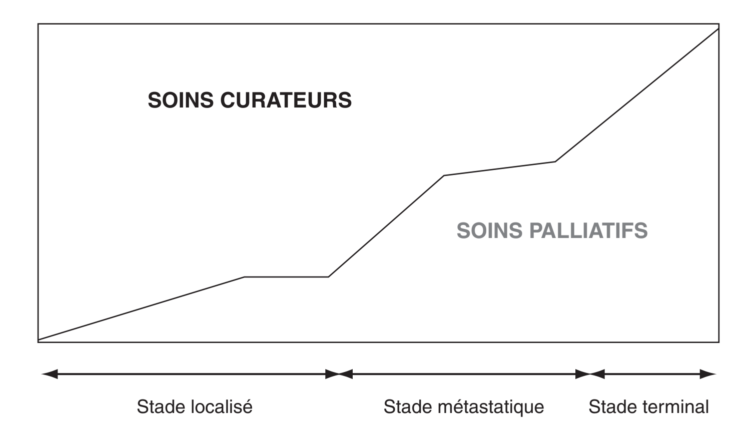


Fig. 69/142-1. Soins curateurs et palliatifs selon le stade du cancer.

- Au cours de l'évolution de la maladie, la part des soins spécifiques (chimiothérapie, radiothérapie, chirurgie) diminue au profit des soins palliatifs (*fig. 69/142-1*).

ITEM 144

Particularités épidémiologiques, diagnostiques et thérapeutiques des principaux cancers de l'enfant

	Tour 1	Tour 2	Tour 3	Dernier tour
Date				

OBJECTIFS

- Expliquer les particularités épidémiologiques, diagnostiques et thérapeutiques des principaux cancers de l'enfant.

LIENS TRANSVERSAUX

ITEM 138 Cancer : épidémiologie, cancérogenèse, développement tumoral, classification.

ITEM 139 Facteurs de risque, prévention et dépistage des cancers.

ITEM 140 Diagnostic des cancers : signes d'appel et investigations paracliniques ; stadification ; pronostic.

ITEM 141 Traitement des cancers : chirurgie, radiothérapie, chimiothérapie, hormonothérapie. La décision thérapeutique multidisciplinaire et l'information du malade.

ITEM 235 Épilepsie de l'enfant et de l'adulte.

ITEM 315 Hématurie.

ITEM 318 Hépatomégalie et masse abdominale.

CONSENSUS

- Aucune conférence de consensus n'existe à ce jour sur ce thème.

POUR COMPRENDRE...

- Les tumeurs des enfants sont différentes de celles des adultes d'un point de vue épidémiologique, diagnostique et thérapeutique.
- D'un point de vue épidémiologique, les enfants sont rarement exposés aux carcinogènes les plus courants tels que le tabac ou l'alcool.
- D'un point de vue diagnostique, les tumeurs solides les plus fréquentes de l'enfant sont les astrocytomes (système nerveux central), le neuroblastome (tissus nerveux sympathique), les lymphomes, les sarcomes (os et tissus mous) et les néphroblastomes.
- Les carcinomes sont très rares chez l'enfant.
- Les tumeurs de l'enfant ont une croissance plus rapide que les tumeurs des adultes.
- Les tumeurs de l'enfant sont plus sensibles à la chimiothérapie et à la radiothérapie que les tumeurs de l'adulte.
- Les neuroblastomes se développent au niveau des structures ganglionnaires du tissu sympathique, c'est-à-dire :
  - la médullosurrénale : tumeurs abdominales (60 %) ;
  - la chaîne ganglionnaire sympathique paravertébrale : les tumeurs médiastinales postérieures (30 %), les médulloblastomes à n'importe quel étage médullaire responsables de compression médullaire ;
  - les ganglions stellaires de l'espace sus-claviculaire : neuroblastomes cervicaux.
- Le néphroblastome est une tumeur embryonnaire développée au sein du parenchyme rénal. Il associe des composants mésenchymateux, épithéliaux et indifférenciées.

I. ÉPIDÉMIOLOGIE ITEM 138

- Les tumeurs pédiatriques sont des **tumeurs rares** : chaque année en France, environ 2 000 enfants par an sont atteints de cancer, soit **1 enfant sur 600**.
- Les tumeurs les plus fréquentes chez l'enfant sont les hémopathies (30 %), les tumeurs du SNC (20 %), les lymphomes et maladie de Hodgkin (10 %), les sarcomes (10 %), les neuroblastomes (10 %) et les néphroblastomes (10 %).
- La localisation abdominale est la troisième en termes de fréquence après les leucémies et les tumeurs du SNC.
- Parmi les tumeurs abdominales, 40 % sont des neuroblastomes, 30 % des néphroblastomes et 10 % des lymphomes.
- **La répartition en fonction du sexe** : le sex-ratio H/F : 1,2 garçon pour 1 fille :
  - les lymphomes (surtout les lymphomes de Burkitt), les médulloblastomes, les sarcomes des tissus mous et les tumeurs osseuses prédominent nettement chez les garçons ;
  - les tumeurs germinales et les tumeurs épithéliales (mélanomes, carcinomes thyroïdiens) sont plus fréquentes chez les filles.
- **La répartition en fonction de l'âge** (*tableau 144-I et fig. 144-1*) :
  - $<$ 1 an : les tumeurs du système nerveux sympathique (SNS, neuroblastome), leucémies et tumeurs du SNC ;

Tableau 144-I. Fréquence des cancers pédiatriques en fonction de l'âge

Fréquence	< 1 an	1–4 ans	5–9 ans	10–14 ans	Adolescent
Très fréquente	Tumeurs SNS	Leucémies	Leucémies Tumeurs SNC	Leucémies Lymphomes Tumeurs SNC	Lymphomes Carcinomes Sarcomes
Fréquente	Leucémies Tumeurs SNC	Tumeurs SNC	Lymphomes	Tumeurs osseuses	Tumeurs germinales Tumeurs SNC Leucémies
Moins fréquente	Rétinoblastome Tumeurs rénales	Lymphomes Tumeurs SNS	Sarcomes tissus mous Tumeurs osseuses	Sarcomes tissus mous Tumeurs germinales Tumeurs épithéliales	

SNC, système nerveux central ; SNS, systéme nerveux sympathique.

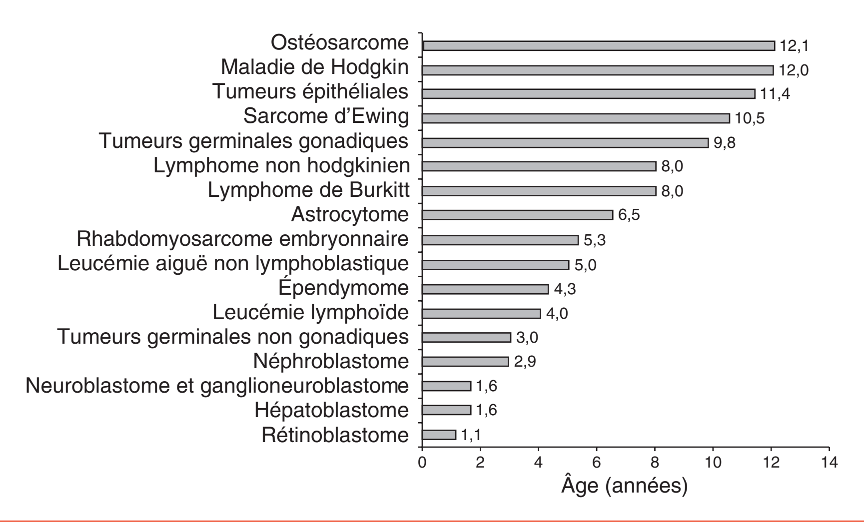


Fig. 144-1. Âge médian d'apparition des différents types de cancers de l'enfant en France. Données du registre national des hémopathies malignes de l'enfant (Inserm U 754) et du registre national des tumeurs solides de l'enfant (CHU de Nancy), 2000-2004.
Source : http://www.chu-nancy.fr/rntse/ (site du Registre national des tumeurs solides de l'enfant).

- 1–5 ans : leucémies, tumeurs du SNC, tumeurs du SNS et tumeurs rénales ;
- 5–9 ans : leucémies, tumeurs du SNC et lymphomes ;
- 10–14 ans : leucémies, tumeurs du SNC et lymphomes devant les tumeurs osseuses.

■ Les tumeurs malignes constituent la seconde cause de mortalité chez l'enfant de plus de un an.

■ Chez les enfants, le cancer a provoqué 320 décès en 2005. La mortalité pour l'ensemble des cancers a diminué. La survie globale à 5 ans est estimée à 75,2 % (sur la période 1990–1999), tous types de cancers et âges confondus.

■ **Chez les adolescents**, le taux de survie est de 74,5 % à 5 ans (période 1988–1997), avec une forte disparité entre les cancers.

II. PHYSIOPATHOLOGIE ITEM 139

■ L'étiologie de la majorité des cancers chez l'enfant est inconnue.

■ Les facteurs environnementaux sont différents de ceux retrouvés dans les cancers de l'adulte (exposition au tabac…). Le fœtus peut être exposé à certains

carcinogènes : cas de l'exposition au distilbène durant la grossesse (adénocarcinome à cellules claires du vagin ou du col utérin).

- Seuls des facteurs viraux et génétiques peuvent être identiques aux facteurs de risques des cancers chez l'adulte.
- Il existe parfois des prédispositions génétiques :
  - rétinoblastomes héréditaires (3 % des cancers de l'enfant) : liés à une mutation du gène suppresseur de tumeur *Rb* ;
  - syndrome de Li-Fraumeni (moins de 1 % des cancers de l'enfant) : lié à une mutation de *P53*, protéine impliquée dans l'induction de l'apoptose, favorise certains sarcomes chez l'enfant.
- Facteurs viraux : essentiellement l'EBV (Epstein-Barr virus) responsable du lymphome de Burkitt.

III. PRISE EN CHARGE : GÉNÉRALITÉS ITEM 140

A. Localisation

- Les tumeurs cérébrales sont révélées essentiellement par un syndrome d'hypertension intracrânienne, des signes déficitaires moteurs et/ou sensitifs ou des crises convulsives.
- Les tumeurs abdominales ITEM 318 orientent vers :
  - un néphroblastome ;
  - un neuroblastome ;
  - un lymphome ;
  - une tumeur germinale ;
  - un hépatoblastome.
- Une douleur osseuse oriente vers :
  - un neuroblastome métastatique ;
  - un sarcome osseux (ostéosarcome, sarcome d'Ewing).
- Une tumeur des parties molles oriente vers :
  - un lymphome ;
  - un rhabdomyosarcome.

B. Traitement ITEM 141

O
- La prise en charge doit être multidisciplinaire et faite dans un centre spécialisé.

O
- Le traitement prend en compte la nécessité de guérison tout en limitant au minimum le risque d'effets secondaires à long terme et le risque de second cancer.
- La chirurgie a un rôle diagnostique (biopsie), pronostique et curatif.

O
- Les tumeurs de l'enfant sont très sensibles à la chimiothérapie.
- La chimiothérapie :
  - elle est quasiment toujours proposée avant la chirurgie (chimiothérapie néoadjuvante) ;
  - elle permet de :
    - diminuer le volume tumoral : elle peut rendre une tumeur opérable ou permettre une chirurgie moins mutilante,

- évaluer la sensibilité de la tumeur, qui sera examinée en anatomopathologie. L'absence de cellules malignes viables est de meilleur pronostic,
- traiter des foyers métastatiques potentiels.

■ La radiothérapie est moins utilisée en raison des effets secondaires : trouble de la croissance (radiothérapie osseuse et irradiation encéphalique), troubles neuropsychiques (irradiation encéphalique), cancers radio-induits.

■ Les seconds cancers :

– sont plus fréquents chez les enfants guéris de cancer que dans la population générale ;

– les traitements sont largement impliqués dans l'apparition de second cancer, en particulier la chimiothérapie, responsable de leucémies secondaires (anthracyclines, étoposide, alkylants).

■ Les essais cliniques sont particulièrement fréquents pour plusieurs raisons :

– ils évaluent l'efficacité de nouveaux traitements par rapport aux traitements de référence (guérir davantage d'enfants) ;

– ils évaluent l'incidence à long terme des traitements chez les enfants guéris (guérir à moindre coût) ;

– rareté des tumeurs de l'enfant.

IV. TUMEURS ABDOMINALES

■ L'examen clinique recherche :

– l'altération de l'état général avec une fièvre, des douleurs, un amaigrissement orientent vers un neuroblastome ou un lymphome ;

– des signes neurologiques : une opso-myoclonie (ataxie cérébelleuse et à des myoclonies du tronc et des membres) oriente vers un neuroblastome ;

– des signes urologiques : une hématurie oriente vers une tumeur rénale ;

– des signes digestifs :

- une diarrhée chronique oriente vers un neuroblastome (sécrétion de VIP),
- un ictère oriente vers un sarcome des voies biliaires, une adénopathie compressive d'origine hématologique,
- une masse abdominale : dure, pierreuse augmentant rapidement de volume oriente vers un néphroblastome ;

– des signes endocriniens ;

- une virilisation oriente vers un corticosurrénalome,
- une puberté précoce oriente vers une tumeur testiculaire,
- une hypertension artérielle oriente vers un néphroblatome ou un phéochromocytome.

■ Examens radiologiques :

– ASP : elle recherche une masse abdominale et des calcifications ; des lésions lytiques orientent vers un neuroblastome ;

– échographie abdominale : elle précise la localisation péritonéale ou rétropéritonéale, sa nature (tissulaire, liquidienne, calcifications), une thrombose, des adénopathies, des métastases hépatiques ;

– TDM ou IRM abdominale.

- Examens biologiques :
  - VMA (acide vanylmandélique), HVA (acide homovanilique) et dopamine urinaire : une élévation oriente vers un neuroblastome ;
  - AFP (alphafœtoprotéine) : elle oriente vers une tumeur hépatique ou une tumeur germinale ;
  - hormone choriogonadotrophique (hCG) : elle oriente vers un séminome testiculaire ;
  - VIP : élévation possible en cas de neuroblastome.

A. Néphroblastomes (tumeur de Wilms)

1. Epidémiologie ITEM 138

- C'est la tumeur abdominale la plus fréquente chez l'enfant.
- C'est la tumeur rénale la plus fréquente chez l'enfant (90 %).
- Sa fréquence est maximale entre 1 et 5 ans avec un pic de fréquence à 3 ans.
- Les formes familiales sont rares (1 %).
- Il existe une association avec un syndrome polymalformatif :
  - syndrome de WAGR (Wilms, aniridie, malformation génito-urinaire, retard mental) ;
  - syndrome de Wiedemann-Beckwith (organomégalie, macroglossie, hypocalcémie, hypoglycémie) ;
  - syndrome de SOTOS : gigantisme cérébral ;
  - hémi-hypertrophie corporelle.
- Il existe une mutation fréquente du gène *WT1* à recherche par biologie moléculaire (PCR).

2. Anatomopathologie

- Macroscopiquement :
  - le plus souvent unilatérale (95 %) ;
  - en général, développée à l'un des pôles du rein.
- Microscopiquement :
  - il s'agit d'une tumeur embryonnaire polymorphe avec plusieurs types histologiques associés ;
  - tissu à différenciation épithéliale ;
  - tissu à différenciation mésenchymateuse ;
  - tissu blastémateux indifférencié ;
  - un contingent anaplasique est de mauvais pronostic.

3. Diagnostic clinique ITEM 140

- Hématurie macroscopique fréquente (effraction des cavités excrétrices) ITEM 315.
- Douleurs abdominales.
- Trouble du transit.
- Hémorragie intratumorale responsable d'un syndrome anémique aigu.
- Hypertension artérielle.
- Masse abdominale ferme, indolore de croissance rapide mais fragile (risque de rupture tumorale en cas de palpation trop appuyée) ITEM 318.
- Métastases pulmonaires asymptomatiques découvertes fortuitement sur la radiographie du thorax.

4. Bilan d'extension

- ASP : souvent normal, il peut mettre en évidence des calcifications en motte.
- Échographie abdominale :
  – à réaliser en première intention ;
  – elle retrouve une masse rétropéritonéale intrarénale tissulaire, hétérogène refoulant le parenchyme sain ;
  – il existe fréquemment une hypertrophie du rein controlatéral sauf si la tumeur est d'apparition récente ;
  – elle recherche des métastases hépatiques, une atteinte rénale controlatérale, des adénopathies et des thromboses veineuses locorégionales.
- Scanner abdominal sans et avec injection de produit de contraste : il montre une tumeur intrarénale (*fig. 144-2*) et recherche :
  – un franchissement de la capsule ;
  – des adénopathies ;
  – des thromboses veineuses ;
  – une atteinte controlatérale ;
  – les métastases hépatiques sont rares.

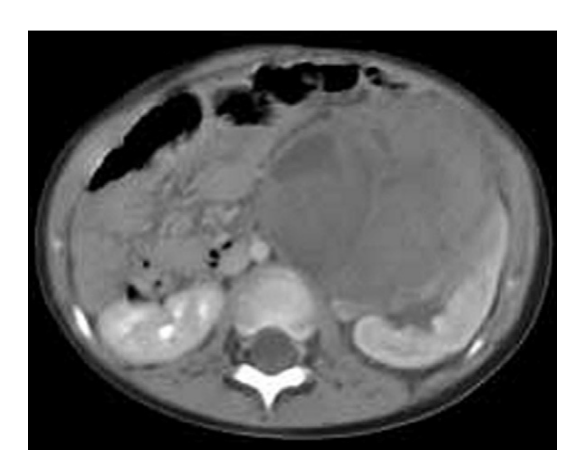


Fig. 144-2. Scanner abdominal retrouvant une masse rénale gauche hétérogène en faveur d'un néphroblastome.

- IRM abdominale :
  – elle peut être réalisée à la place du scanner mais elle peut être difficile à réaliser chez un enfant de moins de 4 ans ;
  – elle retrouve une masse rénale hétérogène.
- Scanner thoracique : il recherche des métastases pulmonaires (25 % au moment du diagnostic).
- Scintigraphie osseuse : elle est réalisée en cas de douleur osseuse.
- Il faut éviter de biopsier en raison du risque majeur d'hémorragie : O
  – la biopsie est réalisée si :
    • âge > 6 ans,
    • calcifications nombreuses et grossières,
    • signes d'infection avec fièvre et élévation des globules blancs,

- tumeur du pôle supérieur du rein ayant l'aspect d'une tumeur surrénalienne,
- ganglions volumineux incluant certains vaisseaux,
- tumeur en grande partie solide et ne diminuant pas sous chimiothérapie.

5. Classification pronostique

- Elle prend en compte (*tableau 144-II*) :
  - l'extension du néphroblastome ;
  - le grade histologique (bas risque, intermédiaire et haut risque).

Tableau 144-II. Classification pronostique des néphroblastomes

Stade	Extension
Stade I (survie à 5 ans : 90 %)	Tumeur limitée au rein sans franchissement capsulaire
Stade II N0 N1	Franchissement capsulaire (exérèse chirurgicale complète) Pas d'adénopathie Adénopathie métastatique
Stade III	Exérèse chirurgicale incomplète ou complète mais avec rupture tumorale
Stade IV (survie à 5 ans : 50 %)	Métastases viscérales
Stade V	Atteinte bilatérale

6. Ttraitement ITEM 141

- Il repose sur une chimiothérapie néoadjuvante suivie en cas de bonne réponse d'une chirurgie d'exérèse (néphrectomie élargie emportant la graisse et les ganglions péri-hilaires).
- Puis une chimiothérapie adjuvante est réalisée.
- Une radiothérapie est indiquée en cas de stade III ou d'atteinte ganglionnaire.

B. Neuroblastome

1. Épidémiologie ITEM 138

- L'âge de survenue se situe entre 1 an et 6 ans avec un pic maximal à 2 ans.
- Il existe une association avec :
  - la neurofibromatose de Recklinghausen ;
  - la maladie de Hirschsprung colique totale.

2. Diagnostic ITEM 140

- Altération de l'état général : asthénie, fièvre.
- Masse abdominale isolée, durée de croissance lente ITEM 318.
- Syndrome paranéoplasique :
  - diarrhée par sécrétion de VIP ;
  - syndrome de Cushing ;
  - ataxie et opso-myoclonie (hypotonie, syndrome cérébelleux, myoclonies des membres supérieurs).
- Métastases souvent révélatrices (80 % des cas) :
  - lorsque les métastases sont hépatiques : il s'agit du syndrome de Pepper que l'on observe chez le nourrisson avec parfois des nodules sous-cutanés associés ;

- osseuses : elles sont souvent révélées par des douleurs :
  - le syndrome de Hutchinson associe une exophtalmie, une ecchymose périorbitaire,
  - compression médullaire en cas de localisation rachidienne ;
- sous-cutanées.

3. Bilan d'extension

■ Abdomen sans préparation :

- il retrouve une masse abdominale avec calcifications fréquentes fines, poudreuses et intratumorales (50 %) ;
- il recherche des lésions osseuses lytiques.

■ Échographie abdominale :

- elle montre une masse retropéritonéale, hétérogène, indépendante du rein qu'elle refoule, mal limitée ;
- elle peut retrouver des calcifications intratumorales ;
- elle recherche des métastases hépatiques.

■ Marqueurs biologiques :

- ils sont en général élevés (95 % des cas) ;
- on dose sur les urines des 24 heures après un régime sans thé, chocolat et banane :
  - acide homo-vanylique,
  - acide vanyl-mandilique,
  - adrénaline et noradrénaline,
  - dopamine.

■ Le bilan d'extension comporte : (*fig. 144-3*)

- un scanner ou une IRM abdominale :
  - elle étudie la masse rétropéritonéale, la présence de calcifications,

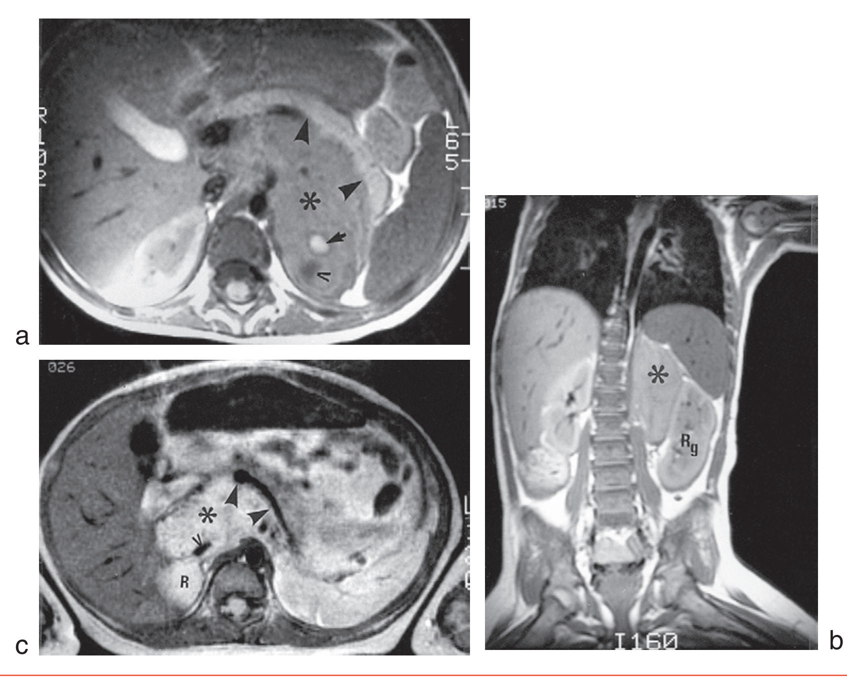


Fig. 144-3. IRM abdominale en faveur d'un neuroblastome.
Source : *IRM*, par D. Doyon *et al.* 4e édition. Masson, Paris, 2004.

  - elle étudie l'extension aux organes de voisinage,
  - elle recherche des métastases hépatiques, osseuses et ganglionnaires ;
- un scanner thoracique : elle recherche des métastases pulmonaires ;
- une scintigraphie au méta-iodo-benzyl-guanidine (MIBG) :
  - le neuroblastome fixe le MIBG dans 90 % des cas,
  - elle recherche des métastases osseuses et pulmonaires ;
- une exploration médullaire par myélogramme et biopsie ostéo médullaire multiples systématiques à la recherche d'une amplification de l'oncogène *N-MYC*.

4. Classification pronostique

- Les formes de l'enfant de moins de 1 an est de meilleur pronostic.
- L'amplification de l'oncogène *N-MYC* et la délétion du chromosome 1p sont de mauvais pronostic.
- Les formes thoraciques sont de bon pronostic.
- Le pronostic global est bon en cas de forme localisée (90 % de survie) et médiocre en cas de stade IV (30 % de survie) (*tableau 144-III*).

Tableau 144-III. Classification des neuroblastomes

Stade	Extension
Stade I	Tumeur limitée à son site d'origine
Stade II	Tumeur dépassant le site d'origine sans dépasser la ligne médiane
Stade III	Tumeur franchissant la ligne médiane avec atteinte des vaisseaux ou des ganglions controlatéraux
Stade IV	Atteinte ganglionnaire, osseuse ou viscérale à distance
Stade IVs	Syndrome de Pepper : guérison spontanée fréquente

5. Traitement ITEM 141

- Pour les tumeurs opérables d'emblée, une chirurgie seule sera le plus souvent suffisante ; pour les tumeurs non opérables d'emblée, une chimiothérapie préchirurgicale est nécessaire avant la chirurgie.
- Dans les formes métastatiques et/ou en cas d'amplification de *N-MYC*, une consolidation par une chimiothérapie intensive avec greffes de cellules souches est le plus souvent indiquée. La radiothérapie locale reste réservée aux formes de mauvais pronostic. La survie des enfants est variable allant de 50 % à plus de 85 % selon les cas.

C. Hépatoblastome ITEM 318

- Masse sensible d'augmentation rapide.
- Altération de l'état général fréquente chez un enfant de moins de 4 ans.
- ASP montrant des calcifications fines dans l'hyponchondre droit.
- Échographie montrant une masse solide hépatique polylobée.
- Scanner ou, mieux, IRM (*fig. 144-4*) montrant le nombre et le volume des nodules hépatiques ; les rapports avec les vaisseaux hépatiques et la présence de thrombose veineuse.
- AFP élevée dans 95 % des cas.
- Biopsie avec examen histologique confirmant le diagnostic.

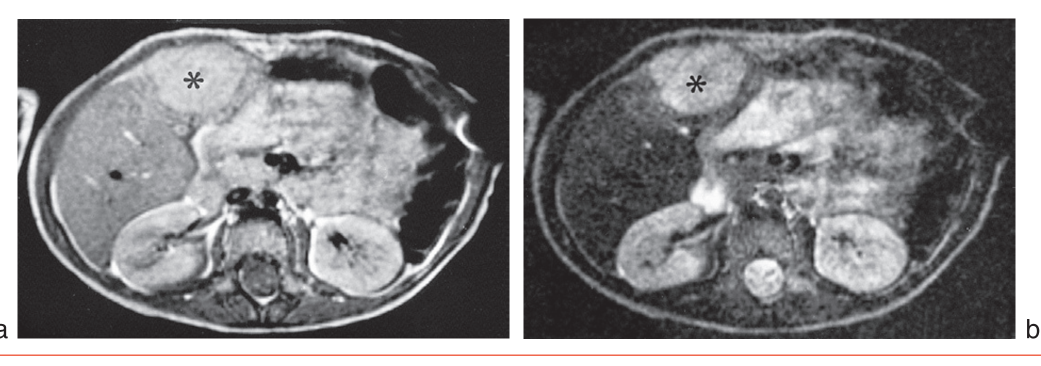


Fig. 144-4. IRM en faveur d'un hépatoblastome.
Source : *IRM*, par D. Doyon *et al.* 4e édition. Masson, Paris, 2004.

D. Autres tumeurs abdominales

- Tumeurs pelviennes en particulier les kystes de l'ovaire.
- Adénopathies secondaires à une hémopathie.
- Splénomégalie (hémopathie, hamartome).
- Kyste du mésentère, duplication digestive.
- Tumeurs retropéritonéales :
  - elles peuvent être rénales :
    - carcinome à cellules claires (rares),
    - sarcome rénal,
    - lymphome,
    - néphrome mésoblastique : tumeur bénigne essentiellement chez l'enfant de moins de 6 mois dont le diagnostic est histologique,
    - malformation rénale (rein multikystique, syndrome de la jonction pyélo-calicielle),
    - pyélonéphrite chronique ;
  - elles peuvent être extrarénales :
    - tumeur germinale,
    - corticosurrénalome.

V. LYMPHOMES NON HODGKINIENS

A. Épidémiologie ITEM 138

- Ils représentent 10 % des cancers de l'enfant.
- L'âge médian de survenue est 8 ans.
- Le sex-ratio : 3/1 en faveur des garçons.
- Leurs localisations sont essentiellement abdominales.
- Il s'agit essentiellement des lymphomes de type B, souvent des lymphomes de Burkitt.

B. Physiopathologie ITEM 139

- Les lymphomes de Burkitt ont une translocation spécifique t(8;14)—plusieurs variantes : t(8,22) et t(2;8).
- L'oncogène *C-MYC* est sous la dépendance du gène des chaînes lourdes ou légères d'immunoglobulines.

C. Diagnostic ITEM 140

- L'évolution est en général rapide.
- Une altération de l'état général est fréquente associée à des douleurs abdominales et des troubles du transit.
- Une augmentation rapide du volume de l'abdomen est constatée.
- Une ascite est souvent présente.
- L'examen clinique comprend :
  - la palpation de toutes les aires ganglionnaires ;
  - la palpation des testicules ;
  - la palpation abdominale recherche une hépatomégalie, une splénomégalie, une ascite ;
  - l'auscultation pulmonaire recherche un épanchement pleural ;
  - un examen neurologique à la recherche de signes déficitaires moteurs et sensitifs.
- Les examens biologiques : examen cytologique :
  - tout épanchement (épanchement pleural, ascite), une adénopathie, une masse abdominale ;
  - un myélogramme : il recherche un envahissement médullaire ;
  - une ponction lombaire : elle recherche un envahissement méningé.
- Les examens radiologiques : scanner thoraco-abdomino-pelvien :
  - à la recherche d'adénopathie sous- et sus-diaphragmatique ;
  - à la recherche de lésions viscérales.

D. Traitement

- Il repose essentiellement sur une polychimiothérapie.
- Elle permet une guérison dans près de 90 % des lymphomes de Burkitt.

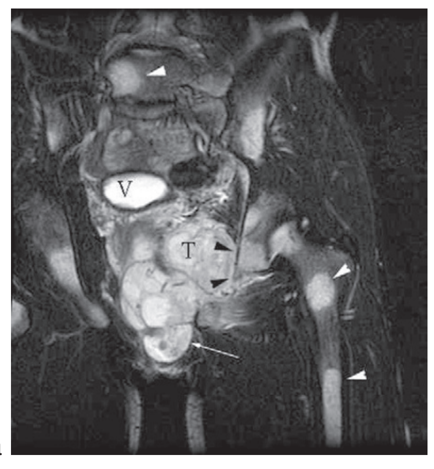
VI. SARCOMES

A. Épidémiologie ITEM 138

- Le rhabdomyosarcome est le sarcome des tissus mous le plus fréquent de l'enfant.
- C'est une tumeur à différenciation musculaire striée qui se développe aux dépens des tissus de soutien mous.
- Il est essentiellement à localisation vésico-prostatique.
- Les sarcomes osseux sont traités dans le chapitre correspondant : ITEM 154

B. Diagnostic ITEM 140

- Les signes cliniques dépendent de la localisation.
- Les rhabdomyosarcomes vésico-prostatiques sont essentiellement révélés par des signes fonctionnels urinaires.
- Le bilan local comprend une IRM (*fig. 144-5*), une échographie et des radiographies osseuses.
- Le bilan général comprend une TDM thoracique, une IRM cérébrale, une scintigraphie osseuse et une échographie hépatique.



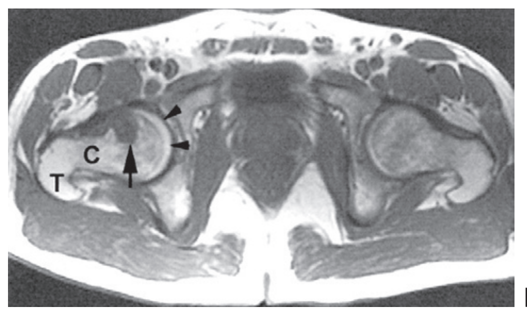


Fig. 144-5. IRM cérébrales (cas distincts) en faveur d'un sarcome.
Source : *IRM*, par D. Doyon *et al*. 4e édition. Masson, Paris, 2004.

C. Traitement ITEM 141

- Cette tumeur est beaucoup plus chimiosensible chez l'enfant que chez l'adulte et l'objectif est systématiquement curatif.
- Les sarcomes non rhabdomyosarcomateux ont un pronostic qui dépend de l'âge d'apparition et de leur type histologique.
- Pour les petites tumeurs : chirurgie première puis chimiothérapie adjuvante.
- Pour les tumeurs localement avancées : chimiothérapie néoadjuvante suivie de chirurgie (améliore les chances de chirurgie peu mutilante) et/ou radiothérapie.
- La radiothérapie est utilisée si les autres options sont insuffisantes en raison de son risque de troubles de la croissance et de tumeurs radio-induites.
- Les tumeurs métastatiques sont traitées par chimiothérapie.

Fiche **Dernier tour**

Particularités des principaux cancers de l'enfant

Épidémiologie

■ Chaque année en France, environ 1 800 enfants par an sont atteints de cancer, soit 1 enfant sur 600.
■ Les tumeurs les plus fréquentes chez l'enfant sont les hémopathies (30 %), les tumeurs du SNC (20 %), les lymphomes (10 %) et les sarcomes (10 %).
■ La fréquence des cancers varie selon la tranche d'âge :
 – première enfance (0–3 ans) : néphroblastomes, neuroblastomes, rhabdomyosarcomes ;
 – deuxième enfance : sarcomes osseux, lymphomes.
■ La localisation abdominale est la troisième en termes de fréquence après les leucémies et les tumeurs du SNC.
■ Parmi les tumeurs abdominales, 80 % sont des neuroblastomes ou des néphroblastomes.

Physiopathologie

■ Seuls des facteurs viraux et génétiques peuvent être identiques aux facteurs de risques des cancers chez l'adulte.
■ Il existe parfois des prédispositions génétiques : rétinoblastomes héréditaires liés à une mutation du gène suppresseur de tumeur *Rb*, syndrome de Li-Fraumeni lié à une mutation de *p53*.
■ Facteurs viraux essentiellement l'EBV (Epstein-Barr virus) responsable du lymphome de Burkitt.

Diagnostic *(fig. 144-6)*

■ Il dépend de la localisation :
 – les tumeurs cérébrales : un syndrome d'hypertension intracrânienne, des signes déficitaires moteurs et/ou sensitifs ou des crises convulsives ;
 – une tumeur abdominale oriente vers : un néphroblastome, un neuroblastome, un lymphome, une tumeur germinale, un hépatoblastome ;
 – une douleur osseuse oriente vers : un neuroblastome métastatique, un sarcome osseux (ostéosarcome, sarcome d'Ewing) ;
 – une tumeur des parties molles oriente vers un lymphome ou un rhabdomyosarcome.

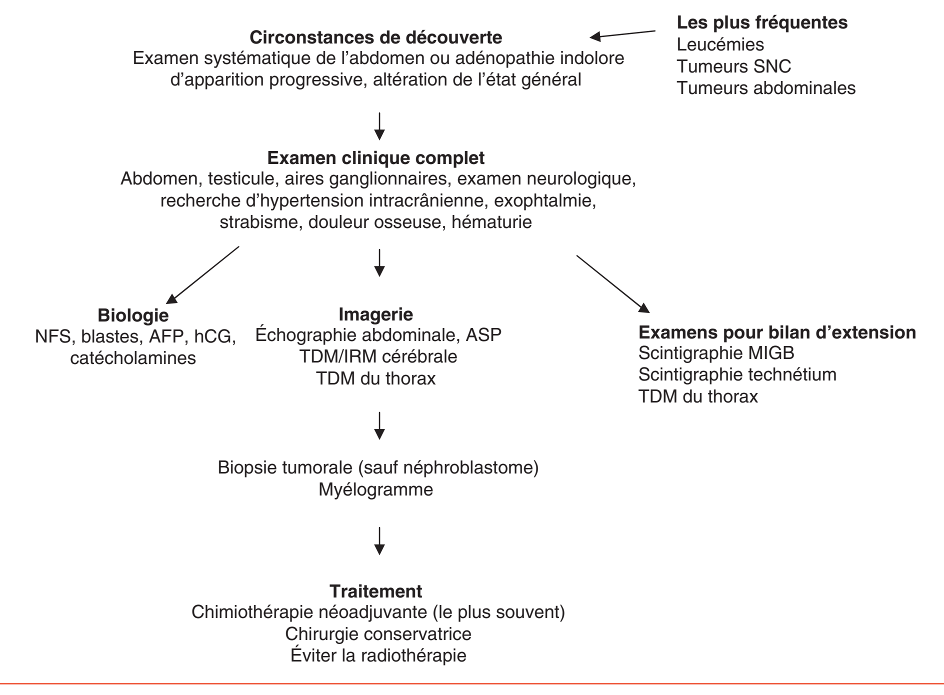


Fig. 144-6. Généralités sur la prise en charge des tumeurs pédiatriques.

Fiche Dernier tour

Traitement

- La prise en charge doit être multidisciplinaire et réalisée dans un centre spécialisé 0.
- Il prend en compte la nécessité de guérison tout en limitant au minimum le risque d'effets secondaires à long terme et le risque de second cancer 0.
- La chirurgie a un rôle diagnostique (biopsie), pronostique et curatif.
- Les tumeurs de l'enfant sont très sensibles à la chimiothérapie 0.
- La radiothérapie est moins utilisée en raison des effets secondaires : trouble de la croissance (radiothérapie osseuse et irradiation encéphalique), troubles neuropsychiques (irradiation encéphalique), cancers radio-induits.
- Les seconds cancers sont plus fréquents chez les enfants guéris de cancer que dans la population générale.

Tumeurs abdominales *(fig. 144-7)*

Ce sont essentiellement le néphroblastome et le neuroblastome

Tableau 144-IV. Néphroblastome et neuroblastome

	Néphroblastome	Neuroblastome
Épidémiologie	1–5 ans Tumeurs abdominales les plus fréquentes Syndromes polymalformatifs (10 %)	1–6 ans Neurofibromatose Maladie de Hirschprung Syndrome de Li-Fraumeni
Localisation	Rétropéritonéal Rénal Le plus souvent unilatéral	Rétropéritonéal Extrarénal (Chaînes sympathiques médiastinales et cervicales)
Particularités cliniques	Peu d'altération de l'état général Évolution lente Hématurie Hypertension Masse abdominale dure	Altération franche de l'état général Évolution rapide (++) Syndromes paranéoplasiques (sécrétion de VIP, syndrome de Cushing, ataxie) Métastases fréquentes (foie, os, sous-cutanées)
Échographie abdominale	Masse échogène, tissulaire, hétérogène, mal limitée	Masse rétropéritonéale extrarénale Calcifications fines
TDM abdominale/ IRM abdominale	Masse intrarénale, atteinte capsulaire	Masse abdominale hétérogène Calcifications fines et poudreuses
Biologie	Pas de signes spécifiques	Catécholamines urinaires
Bilan d'extension	Radio et scanner thoracique Pas d'IRM systématique	Scanner thoracique Scintigraphie MIBG Scintigraphie technétium Biopsie ostéomédullaire (recherche amplification *N-MYC* et délétion 1p)
Diagnostic	Radiologique puis porté sur la pièce opératoire après chimiothérapie néoadjuvante Biopsie si signes cliniques et imagerie atypiques	Biopsie tumorale

Fiche Dernier tour

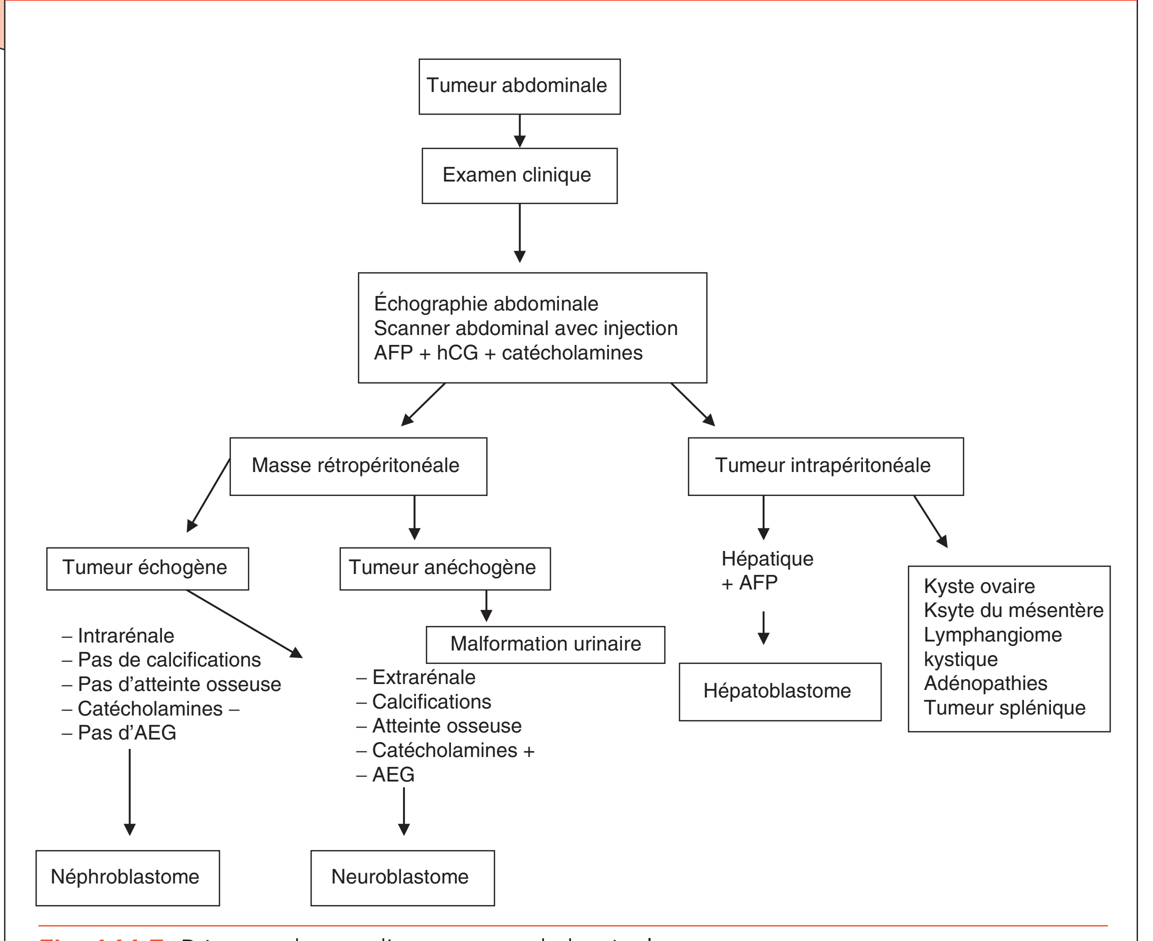


Fig. 144-7. Prise en charge d'une masse abdominale.

Lymphomes non hodgkiniens

- Épidémiologie :
  - ils représentent 10 % des cancers de l'enfant ;
  - leurs localisations sont essentiellement abdominales ;
  - il s'agit essentiellement des lymphomes de type B, souvent des lymphomes de Burkitt.
- Diagnostic :
  - l'évolution est en général rapide ;
  - une altération de l'état général est fréquente associée à des douleurs abdominales et des troubles du transit ;
  - une augmentation rapide du volume de l'abdomen est constatée ;
  - une ascite est souvent présente.
- Les examens biologiques : examen cytologique :
  - tout épanchement (épanchement pleural, ascite), une adénopathie, une masse abdominale ;
  - un myélogramme : il recherche un envahissement médullaire ;
  - une ponction lombaire : elle recherche un envahissement méningé.
- Les examens radiologiques : scanner thoraco-abdomino-pelvien :
  - à la recherche d'adénopathie sous- et sus-diaphragmatique ;
  - à la recherche de lésions viscérales.

Fiche Dernier tour

Sarcomes

■ Épidémiologie :
– le rhabdomyosarcome est le sarcome des tissus mous le plus fréquent de l'enfant ;
– c'est une tumeur à différenciation musculaire striée qui se développe aux dépens des tissus de soutien mous ;
– il est essentiellement à localisation vésico-prostatique ;
– sarcomes osseux.

■ Diagnostic :
– les signes cliniques dépendent de la localisation ;
– pour les rhabdomyosarcomes vésico-prostatiques, ils sont essentiellement révélés par des signes fonctionnels urinaires ;
– le bilan local comprend une IRM, une échographie et des radiographies osseuses ;
– le bilan général comprend une TDM thoracique, une IRM cérébrale, une scintigraphie osseuse et une échographie hépatique.

This page intentionally left blank

ITEM 145

Tumeurs de la cavité buccale et des voies aérodigestives supérieures

	Tour 1	Tour 2	Tour 3	Dernier tour
Date				

OBJECTIFS

- Diagnostiquer une tumeur de la cavité buccale et une tumeur des voies aérodigestives supérieures (VADS).

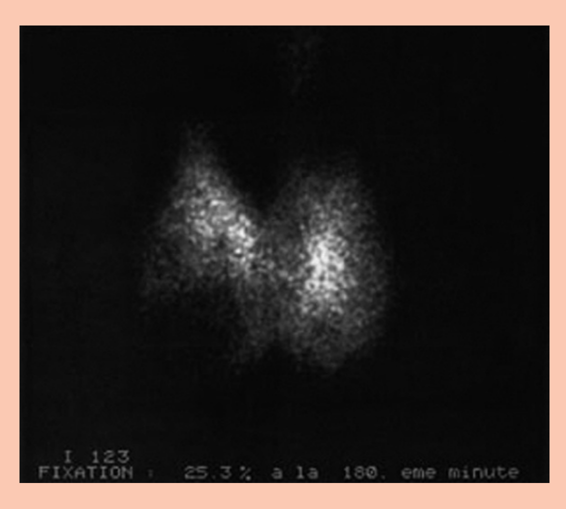
LIENS TRANSVERSAUX

- ITEM 138 Cancer : épidémiologie, cancérogenèse, développement tumoral, classification.
- ITEM 139 Facteurs de risque, prévention, dépistage des cancers.
- ITEM 140 Diagnostic des cancers.
- ITEM 147 Traitement des cancers.
- ITEM 742 Prise en charge et accompagnement d'un malade cancéreux.
- ITEM 294 Altération des fonctions auditives.
- ITEM 295 Amaigrissement.
- ITEM 305 Douleur buccale.
- ITEM 308 Dysphagie.
- ITEM 337 Trouble aigu de la parole. Dysphonie.

Sujets tombés

Sujets tombés aux concours de l'Internat : 1995, 1997, 2000, 2001, 2002

- 1995, zone Nord : Nodule thyroïdien et adénopathies cervicales chez un homme de 33 ans aux antécédents d'irradiation cervicale dans l'enfance. Examen clinique et dosage sanguin des hormones thyroïdiennes normaux.
  1) Éléments de l'observation en faveur d'une pathologie maligne.
  2) Interprétation de la scintigraphie à l'iode 123.
  3) Examens complémentaires.
  4) Principaux types anatomopathologiques.
  5) Geste chirurgical en cas de cancer métastasé.
  6) Traitements adjuvants.
  7) Surveillance biologique.



Scintigraphie à l'iode 123.

- 1997, zone Sud : Ulcération linguale et adénopathies cervicales chez un patient retraité, ancien mineur de fond, alcoolo-tabagique, bronchitique chronique.
  1) Éléments en faveur d'un carcinome lingual.
  2) Mauvais état buccodentaire. Ordonnance d'explorations radiologiques.
  3) Ordonnance de traitement antalgique.
  4) Confirmation du diagnostic de carcinome épidermoïde. Traitement par chirurgie et radiothérapie externe est programmée. Préventions des effets secondaires.
  5) Modalités de surveillance.
- 2000, zone Nord : Ulcération linguale chez un patient de 50 ans, à l'état buccodentaire déplorable et aux antécédents alcoolo-tabagiques.
  1) Éléments en faveur d'un cancer.
  2) Carcinome épidermoïde T3N2bM0. Critères de classification.
  3) Traitement antalgique.
  4) Complication de la radiothérapie et prévention.
  5) Modalités de surveillance.
- 2001, zone Nord : Nodule thyroïdien chez une fillette de 11 ans. TSH normale.
  1) Causes de cancer thyroïdien de l'enfant.
  2) Taux de calcitonine à 2 500 ng/l (N < 10). Diagnostic et signes associés.
  3) Antécédents familiaux.
  4) Deux foyers carcinomateux et une adénopathie envahie à l'examen anatomopathologique des pièces chirurgicales. Techniques anatomopathologiques particulières.
  5) Dépistage des cas familiaux.
- 2002, zone Sud : Altération de l'état général, adénopathies cervicales et splénomégalie chez une femme de 72 ans. Hyperlymphocytose à la NFS.
  1) Diagnostic.
  2) Examens complémentaires diagnostiques.
  3) Traitement et surveillance.
  4) Adénopathie cervicale douloureuse après 3 ans de surveillance. Diagnostic et examens complémentaires.

CONSENSUS 

Tumeurs de la cavité buccale

- **Dépistage** : aucun dépistage systématique n'est organisé actuellement. Cependant, l'Institut national du cancer et le ministère de la Santé mènent des actions de sensibilisation et de formation auprès des chirurgiens dentistes, médecins généralistes et de tous les professionnels amenés à réaliser un examen buccal. Le but de ces actions est de favoriser le diagnostic précoce de la maladie, à un stade où elle est encore curable.

Toutes tumeurs des VADS

- **Dépistage** : aucun dépistage systématique n'est organisé actuellement.
- **Standard, options et recommandations** :
  - au niveau français : disponible sur le site de l'INCA (http://www.e-cancer.fr/soins/recommandations) ;
  - au niveau européen : disponible sur le site de l'ESMO (http://annonc.oxfordjournals.org/cgi/reprint/20/suppl_4/iv121).

POUR COMPRENDRE…

- La très grande majorité des tumeurs des VADS sont des carcinomes épidermoïdes, liés à la consommation prolongée d'alcool et de tabac.
- La transformation carcinomateuse de la muqueuse signe une maladie diffuse, expliquant les cas fréquents de seconde localisation, synchrone ou métachrone.
- Le motif de consultation est souvent un symptôme ORL ou une adénopathie cervicale sans porte d'entrée. Un examen ORL complet, comprenant une nasofibroscopie, est alors indispensable.
- Si une tumeur est visualisée ou fortement suspectée, le bilan initial comprend un scanner cervico-facial, une panendoscopie des VADS et des biopsies des lésions suspectes.
- Leur pronostic est lié à la possibilité de réaliser un traitement local, avec pour but de traiter toute la tumeur et d'épargner la fonction. Selon les localisations, ce traitement peut comprendre une chirurgie d'exérèse ou une association de radiochimiothérapie.
- Spontanément, les carcinomes épidermoïdes des VADS présentent une évolution essentiellement locorégionale, entraînant des troubles fonctionnels parfois importants.
- 12 000 nouveaux cas de cancers des VADS recensés en 2005.
- 4 000 décès.
- 10 % de l'ensemble des cancers.
- 21,8 cas/100 000 habitants/an.
- 90 % de carcinomes épidermoïdes.

Les cancers des VADS comprennent majoritairement des carcinomes épidermoïdes développés aux dépens des voies aériennes et digestives hautes (95 % des cas), secondaires à une exposition à l'alcool et/ou au tabac.

D'autres histologies sont possibles, mais beaucoup plus rares :

- cancer du rhinopharynx ou cancer du cavum ou UCNT (*undifferentiated carcinoma of the nasopharyngeal tract*) : infection par le virus d'Epstein-Barr (EBV) ;

- adénocarcinome de l'ethmoïde : exposition aux poussières de bois ;
- les exceptionnelles tumeurs des autres sinus et tumeurs de glandes salivaires ne sont pas traitées dans ce chapitre.

I. GÉNÉRALITÉS SUR LES CARCINOMES ÉPIDERMOÏDES DES VADS

A. Épidémiologie

- Dans le monde :
  - l'incidence des cancers des VADS varie en fonction des principaux facteurs de risque ;
  - à titre d'exemple, en 2002, 40 000 nouveaux cas et 13 500 décès ont été recensés aux États-Unis.
- En France :
  - **incidence** : en 2005, 12 270 nouveaux cas de cancers des VADS ont été recensés, soit environ 10 % de l'ensemble des cancers. Le taux standardisé d'incidence est de 21,8/100 000 habitants/an. Ce taux est élevé par rapport aux autres pays européens ;
  - **âge** : le cancer des VADS touche les patients âgés de 45 à 70 ans, avec un pic de fréquence entre 60 et 70 ans ;
  - **sexe** : les hommes représentent 75 % des patients. Chez les femmes, le taux standardisé d'incidence est estimé à 5,2/100 000 habitants/an ;
  - **alcool, tabac** : il existe un lien très fort entre l'intoxication alcoolo-tabagique et la survenue d'un carcinome épidermoïde des VADS ;
  - **mortalité** : en 2005, 4 000 décès ont été recensés. Le taux standardisé de mortalité est de 7,2/100 000 habitants/an pour la population générale ;
  - **évolution** : chez les hommes, on constate une incidence annuelle en baisse très prononcée (– 5 % en moyenne annuelle entre 2000 et 2005). La baisse globale de l'incidence des cancers des VADS est due à la diminution de la consommation d'alcool et dans une moindre mesure à la baisse de la consommation tabagique. En revanche, chez les femmes, l'incidence croît régulièrement depuis les années 1980 (augmentation annuelle moyenne de +1,6 %).

B. Pathogénie *(tableau 145-I)*

1. Facteurs de risque

- **Carcinome épidermoïde (90 %)** :
  - **tabagisme** : le tabac est le carcinogène principal des carcinomes épidermoïdes des VADS, quelles que soient leurs localisations ;
  - **alcool** : la consommation excessive chronique d'alcool est un cocarcinogène important du tabac, avec une augmentation synergique du risque de cancer des VADS en cas de co-intoxication ;
  - O **l'alcool n'est pas un facteur de risque des carcinomes épidermoïdes de la corde vocale**;
  - **mauvaise hygiène buccodentaire** : responsable d'une inflammation chronique, qui peut évoluer vers des lésions précancéreuses puis cancéreuses ;

– **immunosuppression et infection chronique par le virus HPV (*Human papilloma virus*)** : il est démontré que certains cancers des VADS non liés à l'alcool ou au tabac peuvent être liés à une infection chronique par l'HPV, notamment dans le cadre d'une immunosuppression (VIH).

■ **Autres histologies** :
– **cancer du nasopharynx** : rôle de l'infection par le virus EBV ;
– **cancer de l'ethmoïde** : rôle de l'exposition aux poussières de bois.

Tableau 145-I. Répartition topographique et histologique des cancers des VADS, facteurs de risque

Topographie	Histologie la plus fréquente	Principaux facteurs de risque	Répartition
Cavité buccale	Carcinome épidermoïde	Synergie alcool et tabac	20–25 %
Oropharynx			10–15%
Hypopharynx			25–30 %
Larynx			30–35 %
Sinus Ethmoïde Fosses nasales	Adénocarcinome	Exposition aux poussières de bois, poussières de cuir (expositions professionnelles)	< 1 %
Nasopharynx Cavum Rhinopharynx	Carcinome indifférencié du nasopharynx (UCNT)	Virus Epstein Barr (EBV) ou origine géographique (méditerranée, Asie du Sud-Est)	< 1 %

2. Génétique

■ **Anomalies chromosomiques** : les études caryotypiques, FISH et SNP ont permis de retrouver de nombreuses anomalies chromosomiques au sein des carcinomes épidermoïdes des VADS, sans qu'une anomalie unique ne semble prédominer.

■ **Gènes suppresseurs de tumeurs** : l'étude moléculaire des tumeurs retrouve fréquemment des mutations entraînant une perte d'expression ou de fonction de la protéine P53.

■ **Oncogènes** : l'activation oncogénique la plus souvent retrouvée est la mutation du récepteur transmembranaire EGFR, qui pourrait concerner jusqu'à 30 % des tumeurs dans certaines localisations, loin devant les activations de K-ras et de B-raf (environ 5 % chacune).

■ Hybridation fluorescente *in situ* (en anglais *Fluorescent in situ hybridization*, ou FISH) : technique de cytogénétique consistant à introduire dans la cellule une sonde dirigée contre une structure précise (séquence d'ADN, ARNm, protéine spécifique) et associée à un marqueur fluorescent.

■ Polymorphisme nucléotidique simple (en anglais *Single-Nucleotide Polymorphisms*, ou SNP) : technique de génétique qui consiste à repérer des polymorphismes de simples paires de base non codantes et à les corréler à un phénotype.

3. Histoire naturelle

- **Naissance** : les tumeurs des VADS surviennent le plus souvent sur une lésion précancéreuse (érythroplasie, lichen plan, leucoplasies réactionnelles).
- **Progression** : ces lésions évoluent vers la dysplasie, puis le carcinome *in situ* et enfin le carcinome invasif.
- **Évolution locorégionale** : la tumeur se développe ensuite en superficie et en profondeur, elle peut atteindre les structures fonctionnelles de l'organe (corde vocale et dysphonie, hypopharynx et dysphagie), les structures musculaires, osseuses et cartilagineuses (mandibule, os hyoïde, cartilage thyroïde), voire les organes de voisinage.
- **Extension lymphatique** : les cancers des VADS sont très lymphophiles, avec des relais ganglionnaires le plus souvent jugulo-carotidiens.
- **Extension hématogène** : les métastases à distance (poumon, foie, os, cerveau) sont tardives dans l'évolution de la maladie.

C. Anatomopathologie

- **Dysplasie** : kératinisation et atypies cellulaires sans modification de l'architecture globale du tissu.
- **Carcinome *in situ*** : nombreuses atypies cellulaires, modification de l'architecture du tissu, avec apparition d'îlots cellulaires respectant la membrane basale.
- **Carcinome invasif** : envahissement de la membrane basale et extension en profondeur de la tumeur.
- **Anatomie** : la tête et le cou sont des régions anatomiques complexes, présentant de nombreuses fonctions parfois intrinsèquement liées. Une bonne connaissance de l'anatomie est donc indispensable à la prise en charge des tumeurs des voies aérodigestives supérieures (*fig. 145-1*).

D. Diagnostic ITEMS 294, 295, 305, 308 et 337

1. Circonstances

- **Découverte fortuite** : au cours d'un examen ORL réalisé pour d'autres raisons (recherche de foyers infectieux, soins dentaires, etc.).
- **Symptomatologie d'organe** : « les 4 D » :
  - **douleur** : buccale, pharyngée, odynophagie, otalgie réactionnelle ;
  - **dyspnée** : dyspnée laryngée inspiratoire ;
  - **dysphonie** ;
  - **dysphagie** ;
- Tout symptôme ORL se prolongeant plus d'un mois impose un examen ORL complet comprenant une nasofibroscopie. O
- **Atteinte ganglionnaire** : apparition d'une ou plusieurs adénopathies cervicales.
- Toute adénopathie cervicale suspecte (dure ou fixe ou douloureuse ou apparue depuis plus d'un mois) impose un examen ORL complet comprenant une nasofibroscopie. O
- **Atteinte métastatique** : rare au moment du diagnostic.

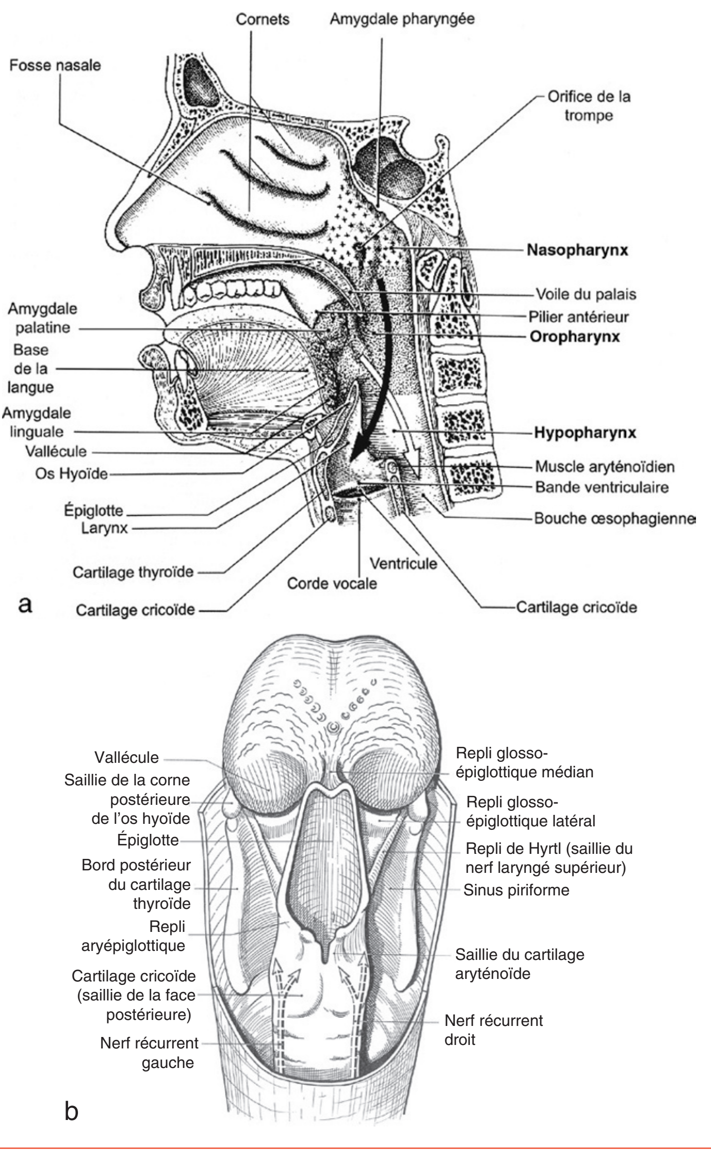


Fig. 145-1. Anatomie des voies aérodigestives supérieures. a. Vue latérale générale. b. Vue postérieure (depuis la paroi oropharyngée postérieure).
Source : a. D'après *ORL, Pathologie cervico-faciale*, par F. Legent, P. Narcy, C. Beauvillain de Montreuil, P. Bordure. Collection *Abrégés Connaissances et pratique*, 6e édition, Masson, Paris, 2003.
b. D'après *Cahiers d'anatomie*, par L. Perlemuter et J. Waligora. Vol. 7/8. 3e édition. Masson, Paris, 1971.

- La découverte d'une localisation tumorale extra-ORL au moment du bilan d'extension d'un cancer ORL doit faire évoquer une seconde localisation tumorale synchrone, c'est-à-dire un second cancer. O
- **Signes généraux** : altération de l'état général.

2. Examen clinique

- **ORL** :
  - **inspection** : cavité buccale, oropharynx ;
  - **palpation** : cavité buccale, oropharynx, région cervicale, creux sus-claviculaires ;
  - **nasofibroscopie** : systématique, elle est réalisée à l'aide d'un nasofibroscope souple, introduit par une narine chez un patient vigile, en position assise, éventuellement après anesthésie locale intranasale. L'opérateur peut ainsi inspecter les fosses nasales, le nasopharynx, l'oropharynx, l'hypopharynx, et le larynx. La trachée et l'œsophage ne sont pas visibles ;

– les caractéristiques (siège, taille, extension) de la tumeur, des adénopathies et d'une éventuelle seconde localisation sont consignées dans l'observation et sur un dessin identifié et daté.

■ **Examen général du patient** : à la recherche de métastases, d'une seconde localisation ou de comorbidités chez des patients présentant souvent une intoxication alcoolo-tabagique importante.

3. Imagerie

■ **Scanner cervico-facial** :

– sans, puis avec injection de produit de contraste.

– permet d'estimer l'extension en profondeur de la tumeur.

– recherche une atteinte ganglionnaire infraclinique.

■ **IRM cervico-faciale** :

– réalisée systématiquement en cas de localisation buccale, oropharyngée, nasopharyngée ou ethmoïdienne ;

– précise mieux que le scanner l'extension de la tumeur aux plans musculaires (localisations buccale et oropharyngée) ou aux structures nerveuses et cérébrales (localisations nasopharyngée et ethmoïdienne).

4. Diagnostic histologique

O ■ L'histologie est indispensable pour confirmer la nature cancéreuse de tumeur ORL et planifier le traitement.

■ **Panendoscopie des VADS** :

– réalisée au bloc opératoire, sous anesthésie générale, par un chirurgien ORL, à l'aide d'un laryngoscope et d'un hypopharyngoscope rigide ;

– permet l'inspection directe de la cavité buccale, de l'oropharynx, de l'hypopharynx, du larynx. Les caractéristiques de la tumeur sont décrites, la tumeur est biopsiée, ses limites sont tatouées afin d'évaluer la réponse au traitement et de guider une éventuelle chirurgie ultérieure ;

– peut être complétée par une cavoscopie (tube rigide de plus petit diamètre introduit dans la narine pour inspecter le rhinopharynx) en cas de doute sur une extension au rhinopharynx.

■ **Biopsie ganglionnaire** :

– en cas d'adénopathie cervicale sans anomalie à l'examen ORL, une biopsie-exérèse de l'adénopathie peut être réalisée, afin d'affirmer le diagnostic de cancer et d'orienter sur des cancers primitifs potentiels ;

– en l'absence d'extension à des structures vasculonerveuses importantes (veine jugulaire, artère carotide, plexus brachial, nerf phrénique), cette exérèse doit être complète.

5. Bilan d'extension

■ **Radiographie thoracique** :

– systématique ;

– à la recherche d'une métastase pulmonaire unique (nodule solitaire) ou multiple (classique aspect en « lâcher de ballon »).

- **TEP-scanner** :
  - à la recherche d'une atteinte ganglionnaire ou métastatique d'un cancer primitif connu ;
  - ou à la recherche d'un cancer primitif en cas d'adénopathie cervicale isolée.
- **Recherche d'un second cancer primitif** :
  - fibroscopie bronchique, réalisée au fibroscope souple chez un patient vigile ;
  - fibroscopie œsogastroduodénale au fibroscope souple. L'œsophagoscopie au tube rigide n'est plus pratiquée systématiquement.
- **TDM cérébrale et thoraco-abdomino-pelvienne** ne seront réalisées qu'en cas de point d'appel clinique ou scintigraphique.

6. Marqueurs sériques

Aucun marqueur sérique n'est actuellement validé dans le diagnostic initial ou le suivi d'un patient atteint d'un cancer épidermoïde des VADS. O

7. Classification

a) Classification TNM

- La classification la plus utilisée est la classification TNM.
- Pour l'extension de la tumeur (T), la classification dépend de la localisation concernée (*cf.* infra) :
  - cavité buccale et oropharynx : classification en fonction de la taille du T
    - T1 : tumeur < 2 cm,
    - T2 : tumeur comprise entre 2 et 4 cm,
    - T3 : tumeur > 4 cm,
    - T4 : extension osseuse, cutanée ;
  - hypopharynx et larynx : classification en fonction de l'atteinte anatomique et fonctionnelle :
    - T1 : une région anatomique du pharyngolarynx avec les cordes vocales mobiles,
    - T2 : plusieurs régions anatomiques du pharyngolarynx avec les cordes vocales mobiles,
    - T3 : plusieurs régions anatomiques du pharyngolarynx avec une ou deux cordes vocales fixées,
    - T4 : extension cervicale, cartilagineuse, osseuse, cutanée.
- Pour l'extension ganglionnaire (N) et métastatique (M), la classification est la même pour toutes les localisations :
  - extension ganglionnaire :
    - N0 : absence d'adénopathies cliniques et radiologiques,
    - N1 : adénopathie homolatérale < 3 cm,
    - N2a : adénopathie homolatérale unique comprise entre 3 et 6 cm,
    - N2b : adénopathies homolatérales multiples < 6 cm,
    - N2c : adénopathie controlatérale < 6 cm,
    - N3 : adénopathie > 6 cm ;
  - extension métastatique :
    - M0 : absence de métastase,
    - M1 : présence de métastase.

b) Stades

- La stadification correspond à plusieurs extensions TNM présentant des traitements et des pronostics proches.
- Stade I : T1N0M0.
- Stade II : T2N0M0.
- Stade III : T1N1M0, T2N1M0, T3N0M0.
- Stade IV : tous N2, tous T4, tous M1.

E. Diagnostic différentiel

Dépend des localisations considérées.

F. Bilan préthérapeutique

- **Consultation en stomatologie et panoramique dentaire** :
  - à la recherche de foyers infectieux ;
  - permet de réaliser les gouttières fluorées en cas de radiothérapie.
- **Bilan préopératoire**
  - bilan biologique standard ;
  - ECG, voire consultation cardiologique en cas de signe d'appel ;
  - radiographie de thorax, voire EFR en cas de signe d'appel.

G. Traitement

1. Principes

- Le traitement d'un cancer des VADS inclut le traitement de la tumeur primitive (chirurgie ou association radiochimiothérapie) et le traitement des aires ganglionnaires uni- ou bilatérales (chirurgie ou radiothérapie).
  - les cancers des VADS présentent trois particularités importantes :
  - le cancer est très lymphophile, entraînant la nécessité d'un traitement ganglionnaire dans presque tous les cas. Adénopathie et tumeur n'étant pas en continuité anatomique, leur traitement peut être réalisé en deux temps ou par deux voies d'abord ;
  - le cancer témoigne de l'évolution d'une inflammation diffuse des muqueuses ORL. Le cancer présente donc une extension locale plus souvent qu'une extension métastatique et les localisations multiples synchrones ou métachrones sont fréquentes, amenant un même patient à être traité plusieurs fois pour plusieurs cancers ;
  - le cancer atteint des organes fonctionnellement importants pour la qualité de vie du patient et pour sa vie sociale. Le traitement de ce cancer doit donc prendre en compte à la fois le concept de « conservation d'organe » et de libre choix du patient. La conservation d'organe induit de favoriser les solutions les moins délabrantes (chirurgie laryngée partielle, radiochimiothérapie). Le libre choix du patient nécessite une information claire et l'acceptation d'une prise en charge parfois suboptimale (refus de la laryngectomie totale).

2. Moyens thérapeutiques

- **Chimiothérapie** :
  - produits utilisés : le cisplatine, le 5-FU et les taxanes ;

– la chimiothérapie seule n'est pas un traitement curatif des cancers de VADS; la chimiothérapie seule peut ralentir la progression des cancers récidivants ou métastatique;
– la chimiothérapie en association avec la chirurgie (situation néoadjuvante ou adjuvante) ou la radiothérapie (radiochimiothérapie concomitante ou séquentielle) peut être un traitement curatif des cancers des VADS;
– effets secondaires principaux :
  - toutes les chimiothérapies : aplasie, nausées, vomissements, complications de la chambre implantable,
  - cisplatine : insuffisance rénale aiguë, ototoxicité, neuropathie périphérique,
  - 5-FU : stomatite, diarrhée.

■ **Radiothérapie** :
– la radiothérapie peut être dirigée contre la tumeur primitive ou contre les adénopathies cervicales;
– la radiothérapie seule peut être un traitement curatif des cancers des VADS dans certaines localisations. Le plus souvent, la radiothérapie est utilisée en association avec la chimiothérapie ou avec la chirurgie;
– effets secondaires principaux :
  - asialie, somatite : traitées par des bains de bouche,
  - ostéoradionécrose de la mandibule : prévenue par les soins dentaires et le port de gouttières fluorées, traitées par antibiothérapie éventuellement associée à une chirurgie de débridement,
  - sténose œsophagienne, carotidienne, trachéale,
  - radiodermite.

■ **Chirurgie** :
– la chirurgie peut permettre l'exérèse de la tumeur primitive et des aires ganglionnaires (curage conservateur ou non);
– la chirurgie peut être indiquée seule, en association avec la chimiothérapie (néoadjuvante, adjuvante) ou en rattrapage après radiochimiothérapie;
– effets secondaires principaux :
  - aspécifiques : infection, saignement, complications anesthésiques,
  - spécifique des VADS : dysphonie, dysphagie, dyspnée,
  - spécifique des localisations : paralysies périphériques (curage), pharyngostome (chirurgie du pharynx), emphysème sous-cutané (chirurgie du larynx).

■ **Thérapies ciblées** : le cetuximab (anticorps anti-EGFR) peut être indiqué en association avec la radio- ou la chimiothérapie.

■ **Soins de support** : particulièrement important en ORL, le traitement symptomatique des patients peut comprendre différentes prises en charge :
– la douleur : antalgiques de paliers 1, 2, 3;
– la dénutrition : suppléments nutritionnels;
– la dysphagie/aphagie : gastrostomie ou jéjunostomie;
– la dysphonie/aphonie : voix œsophagienne, thyroplastie, larynx artificiel;
– la dyspnée : trachéotomie provisoire ou définitive.

3. indications

Les indications sont détaillées dans chaque forme topographique.

H. Évolution et surveillance

1. Évolution

- En cas de contrôle local, le pronostic est lié aux effets secondaires prolongés (aphagie et dénutrition, fausse route et pneumopathies), aux comorbidités (vasculaires, cardiaques, pulmonaires) et à la survenue d'un second cancer (ORL, pulmonaire, œsophagien).
- En l'absence de contrôle local, l'évolution peut se faire sur trois modes :
  - évolution locale : vers l'aphagie, la dyspnée, les fausses routes pouvant entraîner le décès par asphyxie ;
  - évolution ganglionnaire : vers l'atteinte des vaisseaux du cou, entraînant au maximum une rupture jugulaire ou carotidienne dans un tableau d'hémorragie massive ;
  - évolution métastatique et générale : entraînant une altération majeure de l'état général, une cachexie et un décès par complication septique, neurologique, ou respiratoire. Au cours de l'évolution, le risque métastatique est estimé autour de 30 %.

2. Surveillance

- **Surveillance prolongée, à vie pour la plupart des équipes**.
- Fréquence : tous les 3 à 6 mois environ pendant 5 ans, puis tous les ans.
- Surveillance :
  - clinique, comprenant une nasofibroscopie systématique ;
  - scanner cervico-facial systématique puis annuel.

I. Pronostic

Chaque année, on dénombre 20 000 cancers des VADS, responsables de 4 000 décès en 2003, soit une mortalité globale d'environ 20 %. Le pronostic dépend des comorbidités du patient, de la localisation tumorale, de son extension TNM, mais également de facteurs génétiques pronostiques de la survie et prédictifs de la réponse au traitement.

II. CANCER DE LA CAVITÉ BUCCALE

Rappel anatomique : la cavité buccale commence au niveau des lèvres, inclut la langue mobile située en avant du « V » lingual, le palais dur, le plancher buccal et la face interne des joues (*fig. 145-2*).

A. Épidémiologie ITEM 138

- Environ 25 % des cancers des VADS.
- Prédominance masculine : environ 15 hommes pour une femme pour le cancer de la lèvre, par exemple.

B. Pathogénie

1. Facteurs de risque

- **Pour le cancer de la lèvre** :
  - exposition solaire ;
  - tabagisme.

- **Pour le cancer de la cavité buccale** :
  - intoxication alcoolo-tabagique;
  - mauvaise hygiène buccodentaire;
  - papillomatose orale floride, immunosuppression.

2. Histoire naturelle

- **Le cancer de la lèvre** survient le plus souvent sur le vermillon de la lèvre inférieure, sur des lésions de leucoplasies ou chéléites actiniques chroniques. Le cancer se développe ensuite en superficie et en profondeur. L'extension ganglionnaire est rare.
- **Le cancer de la cavité buccale** peut survenir sur la langue, le palais dur, la face interne des joues, les gencives et le vestibule. Le cancer se développe sur des lésions de lichen plan érosif, d'érythroplasie de Queyrat, de maladie de Bowen, ou de papillomatose orale (cancer lié à l'HPV).

C. Anatomopathologie

- **Le cancer de la lèvre** s'apparente le plus souvent aux cancers cutanés de type carcinomes épidermoïdes bien différenciés.
- **Le cancer de la cavité buccale** est un carcinome épidermoïde dans la majorité des cas.

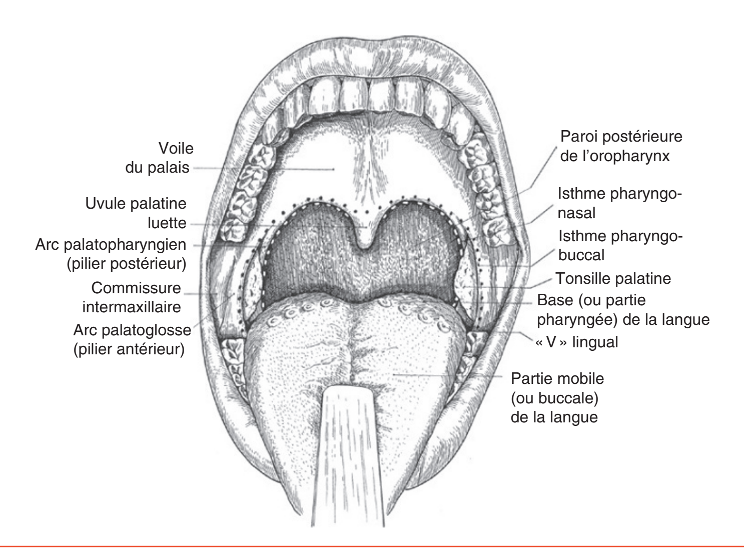


Fig. 145-2. Anatomie de la cavité buccale.
Source : D'après *Cahiers d'anatomie ORL*, par F. Legent, L. Perlemuter et Cl. Vandenbrouck. Vol. 2. 3e édition. Masson, Paris, 1981.

D. Diagnostic ITEM 140

1. Circonstances de découverte

- Fortuite au cours de soins dentaires ou ORL.
- Douleurs buccales, intolérance à la prothèse dentaire.
- Lésions endobuccales chroniques.
- Adénopathie cervicale (sous-mentonnière ou sous-digastrique) chronique.

2. Examen clinique

- **Inspection de la cavité buccale** :
  - inspection rigoureuse et systématique, zone par zone, de la cavité buccale. Inspection et palpation des amygdales à la recherche d'une extension ou d'une seconde localisation;

- tumeur ulcérée, bourgeonnante ou infiltrante ;
- biopsie possible sous anesthésie locale ;
- schéma daté et identifié indiquant la taille de la tumeur, sa position, son extension au voisinage, la mobilité de la langue et des structures voisines.

■ **Nasofibroscopie** à la recherche d'une seconde localisation.

■ **Palpation des aires ganglionnaires cervicales**.

■ **Recherche de métastases**.

3. Imagerie

■ **TDM cervico-faciale sans, puis avec injection de produit de contraste** :
- caractérise l'extension osseuse de la tumeur ;
- recherche une atteinte ganglionnaire uni- ou bilatérale.

■ **IRM cervico-faciale** : caractérise l'extension musculaire de la tumeur vers la base de la langue et la plancher buccal.

4. Diagnostic histologique

■ **Biopsie de la tumeur sous anesthésie locale** souvent possible.

■ **Panendoscopie des VADS systématique** :
- à la recherche d'une seconde localisation ;
- peut permettre la biopsie de la tumeur en cas d'échec sous anesthésie locale.

■ **Biopsie d'une adénopathie cervicale sans porte d'entrée** :
- rarement le cas ici ;
- le cancer est superficiel et l'atteinte ganglionnaire tardive.

5. Marqueurs sériques

O Les marqueurs sériques n'ont aucune indication dans le diagnostic ou le suivi des cancers de la cavité buccale.

6. Bilan d'extension

■ **Radiographie de thorax**.

■ **PET-scan** :
- systématique pour certains ;
- à la recherche d'une atteinte ganglionnaire ou métastatique occulte ;
- scanner thoraco-abdomino-pelvien et cérébral en cas de signe d'appel clinique ou d'anomalie au PET-scan.

■ **Recherche de seconds cancers primitifs** :
- panendoscopie des VADS ;
- FOGD ;
- fibroscopie bronchique.

7. Classification TNM

■ La classification la plus utilisée est la classification TNM.

■ Pour l'extension de la tumeur (T), classification en fonction de la taille du T :
- T1 : tumeur < 2 cm ;
- T2 : tumeur comprise entre 2 et 4 cm ;
- T3 : tumeur > 4 cm ;
- T4 : extension osseuse, cutanée.

- Pour l'extension ganglionnaire (N) :
  - N0 : absence d'adénopathies cliniques et radiologiques ;
  - N1 : adénopathie homolatérale < 3 cm ;
  - N2a : adénopathie homolatérale unique comprise entre 3 et 6 cm ;
  - N2b : adénopathies homolatérales multiples < 6 cm ;
  - N2c : adénopathie controlatérale < 6 cm ;
  - N3 : adénopathie > 6 cm.
- Pour l'extension métastatique (M) :
  - M0 : absence de métastase ;
  - M1 : présence de métastase.

E. Diagnostic différentiel

C'est celui d'une lésion endobuccale persistante :

- ulcération muqueuse d'origine mécanique (appareil dentaire…) ;
- lichen plan érosif ;
- érythroplasie de Queyrat ;
- maladie de Bowen.

F. Bilan préthérapeutique

- Consultation en stomatologie et panoramique dentaire.
- Bilan préopératoire.

G. Attitude thérapeutique ITEM 141

1. Tumeurs T1 et T2

- **Sur la tumeur** :
  - chimiothérapie néoadjuvante pour certains ;
  - exérèse chirurgicale de la tumeur : glossecomie si localisation linguale, pelvectomie si localisation au plancher buccal, etc. ;
  - curiethérapie possible en cas de contre-indication chirurgicale.
- **Sur les ganglions** :
  - chirurgie de curage ganglionnaire conservateur ou non (si atteinte veine jugulaire, nerf spinal, nerf mentonnier, sternocléidomastoïdien, etc.), uni- ou bilatéral (si lésions bilatérale ou médiane) ;
  - ou radiothérapie cervicale

2. Tumeurs T3 et T4

- **Sur la tumeur** :
  - chimiothérapie néoadjuvante systématique ;
  - exérèse chirurgicale élargie : mandibulectomie si atteinte maxillaire, etc. ;
  - radiothérapie postopératoire en fonction des marges d'exérèse.
- **Sur les ganglions** :
  - chirurgie de curage ganglionnaire ;
  - ou radiothérapie cervicale.

H. Évolution et surveillance ITEM 142

1. Évolution

- Risque important de récidive locorégionale au cours des premières années.

- Effets secondaires des traitements :
  - aspécifique : *cf.* chimio-radiothérapie ;
  - spécifique : en cas de chirurgie, trouble de la parole et de l'alimentation possibles.

2. Surveillance

- Tous les 3 à 6 mois pendant 5 ans, puis tous les ans à vie.
- Clinique systématique.
- Scanner et IRM cervico-faciaux, tous les 6 mois à 1 an.

I. Pronostic

- Contrôle local : 90 % pour les stades I, 70 % pour les stades II, moins de 50 % pour les stades III.
- Survie à 5 ans : de l'ordre de 30 %, surtout à cause du risque de second cancer et des comorbidités associées.

III. CANCER DE L'OROPHARYNX

Rappel anatomique : l'oropharynx débute au niveau des piliers antérieurs du voile du palais, et comprend les amygdales, la base de langue, les parois pharyngées latérales et postérieures, et le voile du palais (*fig. 145-3*).

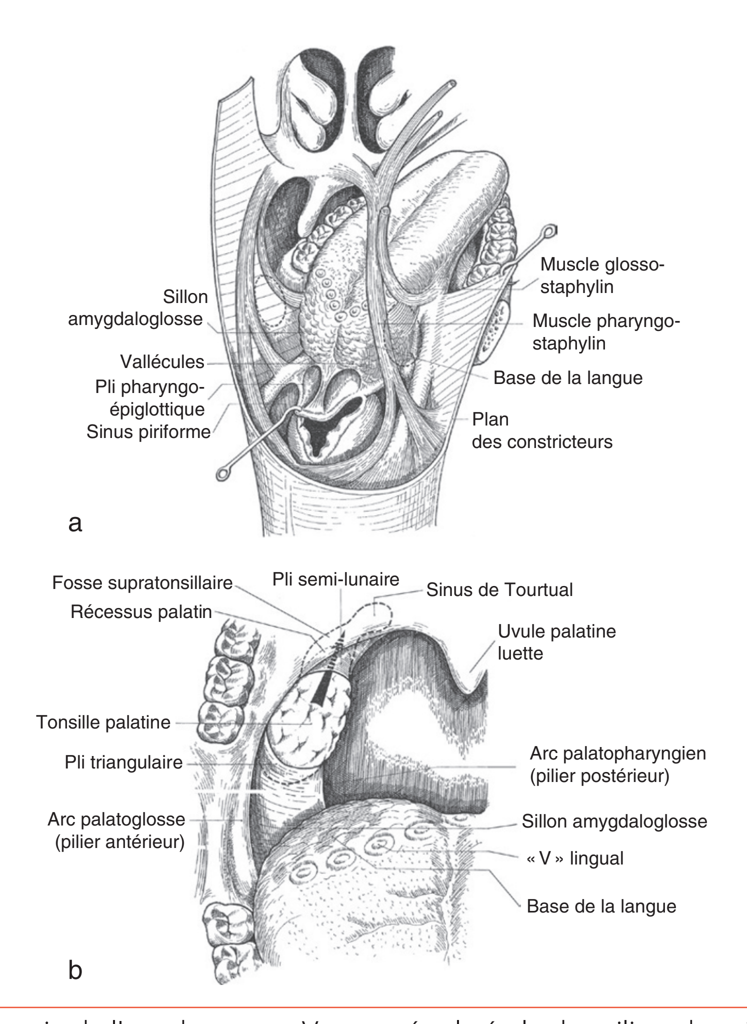


Fig. 145-3. Anatomie de l'oropharynx. a. Vue postéro-latérale des piliers du voile. b. Vue antéro-médiale de la fosse tonsillaire (ou loge amygdalienne).
Source : D'après *Cahiers d'anatomie ORL*, par F. Legent, L. Perlemuter et Cl. Vandenbrouck. Vol. 2. 3e édition. Masson, Paris, 1981.

A. Épidémiologie ITEM 138

- Environ 7000 nouveaux cas par an en France.
- 20 % à 25 % des cancers des VADS.

B. Pathogénie

1. Facteurs de risque

- Intoxication alcoolo-tabagique.
- Mauvaise hygiène buccodentaire.
- Infection par l'HPV.
- États précancéreux.

2. Histoire naturelle

- «**Petit cancer, gros ganglions**» : le cancer de l'oropharynx est une localisation particulièrement lymphophile, pouvant être associée à des adénopathies importantes en l'absence de tumeur primitive décelable.
- **L'extension locale du cancer de l'oropharynx** peut entraîner une symptomatologie buccale ou une otalgie réflexe.

C. Anatomopathologie

- **Carcinome épidermoïde** : dans la très grande majorité des cas.
- **Lymphoépithéliomes** : parfois, association d'un carcinome épidermoïde à une composante lymphocytaire, ce qui ne modifie pas sa prise en charge.
- **Lymphome** : rarement, lymphome naissant des amygdales.

D. Diagnostic ITEM 140

1. Circonstances de découverte

- **Symptômes pharyngés** : dysphagie latérale, odynophagie, trismus.
- **Symptômes vélaires** : rhinolalie, dysphonie, dyspnée.
- **Symptômes auriculaires** : otalgie réflexe.
- **Adénopathie cervicale inaugurale**.

2. Examen clinique

- **Inspection de la cavité buccale** :
  - inspection rigoureuse et systématique, zone par zone, de l'oropharynx ;
  - inspection et palpation de la cavité buccale à la recherche d'une extension ou d'une seconde localisation ;
  - tumeur ulcérée, bourgeonnante ou infiltrante ;
  - biopsie possible sous anesthésie locale ;
  - schéma daté et identifié indiquant la taille de la tumeur, sa position, son extension au voisinage, la mobilité de la langue et des structures voisines ;
  - une gêne à la protraction linguale est fréquente.
- **Nasofibroscopie** à la recherche d'une seconde localisation.
- **Palpation des aires ganglionnaires cervicales**.
- **Recherche de métastases**.

3. Imagerie

- **TDM cervico-faciale sans, puis avec injection de produit de contraste** :
  - caractérise l'extension de la tumeur ;
  - recherche une atteinte ganglionnaire uni- ou bilatérale.
- **IRM cervico-faciale** : caractérise l'extension musculaire de la tumeur vers les muscles ptérygoïdiens, la base de la langue et la plancher buccal.

4. Diagnostic histologique

- **Biopsie de la tumeur sous anesthésie locale souvent possible**.
- **Panendoscopie des VADS systématique :**
  - permet d'apprécier l'extension de la tumeur par un toucher pharyngé sous anesthésie générale ;
  - recherche d'une seconde localisation ;
  - peut permettre la biopsie de la tumeur en cas d'échec sous anesthésie locale.
- **Biopsie d'une adénopathie cervicale sans porte d'entrée**
  - souvent le cas ici ;
  - le cancer peut être indétectable avec une atteinte ganglionnaire précoce ;
  - en cas de métastase ganglionnaire cervicale sans porte d'entrée retrouvée, une amygdalectomie diagnostique est licite, à la recherche d'un cancer primitif amygdalien passé inaperçu.

5. Marqueurs sériques

O Les marqueurs sériques n'ont aucune indication dans le diagnostic ou le suivi des cancers de l'oropharynx.

6. Bilan d'extension

- **Radiographie de thorax**.
- **PET-scan** :
  - systématique pour certains ;
  - à la recherche d'une atteinte ganglionnaire ou métastatique occulte ;
  - scanner thoraco-abdomino-pelvien et cérébral en cas de signe d'appel clinique ou d'anomalie au PET-scan.
- **Recherche de seconds cancers primitifs** :
  - panendoscopie des VADS ;
  - FOGD ;
  - fibroscopie bronchique.

7. Classification TNM

- La classification la plus utilisée est la classification TNM.
- Pour l'extension de la tumeur (T), classification en fonction de la taille du T :
  - T1 : tumeur < 2 cm ;
  - T2 : tumeur comprise entre 2 et 4 cm ;
  - T3 : tumeur > 4 cm ;
  - T4 : extension osseuse, cutanée.
- Pour l'extension ganglionnaire (N) :
  - N0 : absence d'adénopathies cliniques et radiologiques ;

- N1 : adénopathie homolatérale < 3 cm ;
- N2a : adénopathie homolatérale unique comprise entre 3 et 6 cm ;
- N2b : adénopathies homolatérales multiples < 6 cm ;
- N2c : adénopathie controlatérale < 6 cm ;
- N3 : adénopathie > 6 cm.

■ Pour l'extension métastatique (M) :
- M0 : absence de métastase ;
- M1 : présence de métastase.

E. Diagnostic différentiel

C'est celui d'une lésion oropharyngée persistante :
- amygdalite chronique ;
- angine ulcéronécrotique de Vincent ;
- chancre syphilitique ;
- papillome oropharyngé (qui est également un facteur de risque de cancer).

F. Bilan préthérapeutique

■ Consultation en stomatologie et panoramique dentaire.

■ Bilan préopératoire.

G. Attitude thérapeutique ITEM 141

1. Tumeurs T1 et T2

■ **Sur la tumeur** :
- chimiothérapie néoadjuvante pour certains ;
- irradiation externe, le cancer de l'oropharynx étant très radiosensible ;
- chirurgie possible par voie transorale pour certaines équipes (oropharyngectomie latérale transorale selon Huet, résections itératives du voile du palais).

■ **Sur les ganglions** :
- chirurgie de curage ganglionnaire conservateur ou non (si atteinte veine jugulaire, nerf spinal, nerf mentonnier, sternocléidomastoïdien, etc.), uni- ou bilatéral (si lésions bilatérale ou médiane) ;
- ou radiothérapie cervicale.

2. Tumeurs T3 et T4

■ **Sur la tumeur** :
- chimiothérapie néoadjuvante pour certains ;
- exérèse chirurgicale élargie : buccopharyngectomie par voie transmandibullaire (BPTM), basiglossectomie par voie cervicale ;
- radiothérapie postopératoire, en fonction des marges d'exérèse.

■ **Sur les ganglions** :
- chirurgie de curage ganglionnaire ;
- ou radiothérapie cervicale.

H. Évolution et surveillance ITEM 142

1. Évolution

■ Risque important de récidive locorégionale au cours des premières années.

- Effets secondaires des traitements :
  - aspécifiques : *cf.* chimio-radiothérapie ;
  - spécifiques : en cas de chirurgie, troubles de la parole et de l'alimentation possibles.

2. Surveillance

- Tous les 3 à 6 mois pendant 5 ans, puis tous les ans à vie.
- Clinique systématique.
- Scanner et IRM cervico-faciaux tous les 6 mois à 1 an.

I. Pronostic

Survie à 5 ans : de l'ordre de 40 %, mais variant de 80 % pour les stades I à 20 % pour les stades IV.

IV. CANCER DE L'HYPOPHARYNX

Rappel anatomique : l'hypopharynx assure la continuité anatomique entre l'oropharynx et l'œsophage, il est constitué en avant de la région rétro-crico-aryténoïdienne, latéralement des deux sinus piriformes, et en arrière de la paroi pharyngée postérieure (*fig. 145-4*).

A. Épidémiologie ITEM 138

- Environ 7 000 nouveaux cas par an en France.
- 20 % à 25 % des cancers des VADS.

B. Pathogénie

1. Facteurs de risque

- Intoxication alcoolique (+++).
- Intoxication tabagique (+).
- Mauvaise hygiène buccodentaire.
- États précancéreux.
- Syndrome de plummer-Vinson.

Syndrome de Plummer-Vinson

- Syn. : syndrome de Kelly-Paterson ;
- Syndrome rare de physiopathologie inconnue.
- Concerne le plus souvent des femmes de 40 à 70 ans.
- Il associe :
  - anémie ferriprive ;
  - dysphagie liée à des membranes ou sténoses œsophagiennes ;
  - lésions buccales.
- Il constitue un facteur de risque reconnu de cancer de l'hypopharynx et de l'œsophage.
- traitement :
  - correction de la carence martiale ;
  - dilatation de l'œsophage sténose ;
  - surveillance du risque de cancer de l'œsophage par des fibroscopies œsogastriques régulières.

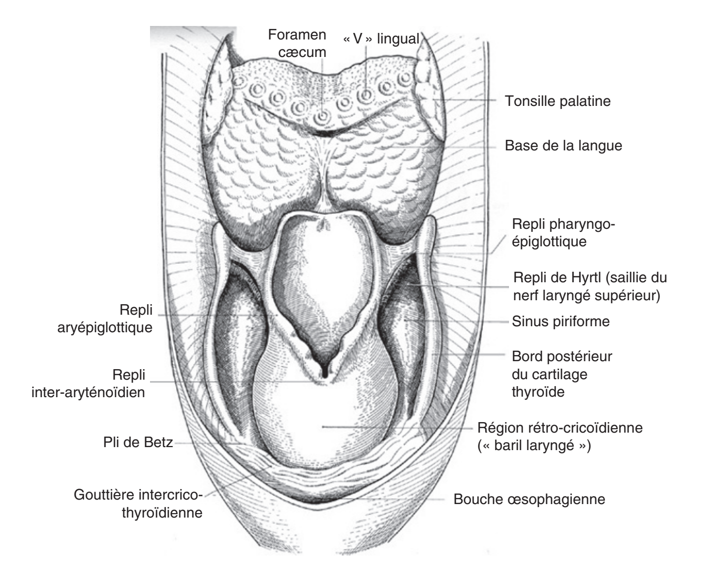


Fig. 145-4. Anatomie de l'hypopharynx.
Source : D'après *Cahiers d'anatomie ORL*, par F. Legent, L. Perlemuter et Cl. Vandenbrouck. Vol. 2. 3e édition. Masson, Paris, 1981.

2. Histoire naturelle

- Le cancer de l'hypopharynx est fortement lié à l'intoxication alcoolique.
- Le cancer de l'hypopharynx est, comme le cancer de l'oropharynx, très lymphophile.

C. Anatomopathologie

Carcinome épidermoïde : dans la très grande majorité des cas.

D. Diagnostic ITEM 140

1. Circonstances de découverte

- **Symptômes pharyngés** : dysphagie latérale, odynophagie, trismus.
- **Symptômes auriculaires** : otalgie réflexe.
- **Adénopathie cervicale inaugurale**.

2. Examen clinique

- **Inspection de la cavité buccale et de l'oropharynx**.
- **Nasofibroscopie** à la recherche de la tumeur primitive et d'une seconde localisation.
- **Palpation des aires ganglionnaires cervicales**.
- **Recherche de métastases** : schéma daté et identifié indiquant la taille de la tumeur, sa position, son extension, la mobilité du larynx et des structures voisines.

3. Imagerie

- **TDM cervico-faciale sans, puis avec injection de produit de contraste** :
  - caractérise l'extension de la tumeur ;
  - recherche une atteinte ganglionnaire uni- ou bilatérale.
- **IRM cervico-faciale** : caractérise l'extension musculaire de la tumeur vers les muscles ptérygoïdiens, la base de la langue et la plancher buccal.

4. Diagnostic histologique

- **Panendoscopie des VADS systématique** :
  - permet d'apprécier l'extension de la tumeur par un toucher pharyngé sous anesthésie générale ;

– recherche d'une seconde localisation ;
– permet la biopsie de la tumeur.

- **Biopsie d'une adénopathie cervicale sans porte d'entrée** :
  – souvent le cas ici ;
  – le cancer peut être difficile à repérer avec une atteinte ganglionnaire précoce.

5. Marqueurs sériques

O Les marqueurs sériques n'ont aucune indication dans le diagnostic ou le suivi des cancers de l'hypopharynx.

6. Bilan d'extension

- **Radiographie de thorax**.
- **PET-scan** :
  – systématique pour certains ;
  – à la recherche d'une atteinte ganglionnaire ou métastatique occulte ;
  – scanner thoraco-abdomino-pelvien et cérébral en cas de signe d'appel clinique ou d'anomalie au PET-scan.
- **Recherche de seconds primitifs** :
  – panendoscopie des VADS ;
  O – **FOGD à la recherche d'une atteinte œsophagienne associée ;**
  – fibroscopie bronchique.

7. Classification TNM

- La classification la plus utilisée est la classification TNM.
- Pour l'extension de la tumeur (T), classification en fonction de l'atteinte anatomique et fonctionnelle :
  – T1 : une région anatomique du pharyngolarynx avec les cordes vocales mobiles ;
  – T2 : plusieurs régions anatomiques du pharyngolarynx avec les cordes vocales mobiles ;
  – T3 : plusieurs régions anatomiques du pharyngolarynx avec une ou deux cordes vocales fixées ;
  – T4 : extension cervicale, cartilagineuse, osseuse, cutanée.
- Pour l'extension ganglionnaire (N) :
  – N0 : absence d'adénopathies cliniques et radiologiques ;
  – N1 : adénopathie homolatérale < 3 cm ;
  – N2a : adénopathie homolatérale unique comprise entre 3 et 6 cm ;
  – N2b : adénopathies homolatérales multiples < 6 cm ;
  – N2c : adénopathie controlatérale < 6 cm ;
  – N3 : adénopathie > 6 cm.
- Pour l'extension métastatique (M) :
  – M0 : absence de métastase ;
  – M1 : présence de métastase.

E. Diagnostic différentiel

- Rare tumeur bénigne de l'hypopharynx.
- Résidu alimentaire.

F. Bilan préthérapeutique

- Consultation en stomatologie et panoramique dentaire.
- Bilan préopératoire.

G. Attitude thérapeutique ITEM 141

1. Tumeurs T1 et T2

- **Sur la tumeur** :
  - chirurgie possible par voie cervicale : pharyngectomie partielle respectant le larynx ;
  - irradiation externe possible.
- **Sur les ganglions** :
  - chirurgie de curage ganglionnaire conservateur ou non (si atteinte veine jugulaire, nerf spinal, nerf mentonnier, sternocléidomastoïdien), uni- ou bilatéral (si lésions bilatérale ou médiane) ;
  - ou radiothérapie cervicale.

2. Tumeurs T3 et T4

- **Sur la tumeur** :
  - exérèse chirurgicale élargie : pharyngolaryngectomie totale (PLT) avec reconstruction par lambeaux pédiculés ou libres ;
  - radiothérapie postopératoire en fonction des marges d'exérèse ;
  - en cas d'indication de PLT, un protocole de conservation d'organe, avec radiochimiothérapie concomitante, peut être préféré à la chirurgie, permettant au patient de conserver sa voix au prix de dysphagies parfois très handicapantes.
- **Sur les ganglions** :
  - chirurgie de curage ganglionnaire ;
  - ou radiothérapie cervicale.

H. Évolution et surveillance ITEM 142

1. Évolution

- Risque important de récidive locorégionale au cours des premières années.
- Effets secondaires des traitements :
  - aspécifique : *cf.* chimio-radiothérapie ;
  - spécifique : en cas de PLT, trachéostome définitif et risque de pharyngostome. En cas de chirurgie partielle, dysphagie résiduelle possible.

2. Surveillance

- Tous les 3 à 6 mois pendant 5 ans, puis tous les ans à vie.
- Clinique systématique.
- Scanner et IRM cervico-faciaux tous les 6 mois à 1 an.

I. Pronostic

Survie à 5 ans : de l'ordre de 40 %, mais variant de 75 % pour les stades I à 25 % pour les stades IV.

V. CANCER DU LARYNX

Rappel anatomique : le larynx joue un rôle essentiel dans la voix, la respiration et la déglutition. Le larynx assure la continuité anatomique entre l'oropharynx et la trachée. Il est constitué en haut de la région sus-glottique (*fig. 145-5*), puis des cordes vocales (plan glottique) et de la région sous-glottique. Le larynx est un organe composé de cartilages (thyroïde, cricoïde, aryténoïde), de muscles intrinsèques et de trois loges graisseuses (loge hyo-thyro-épiglottique en haut et en avant, loges paraglottiques de chaque côté).

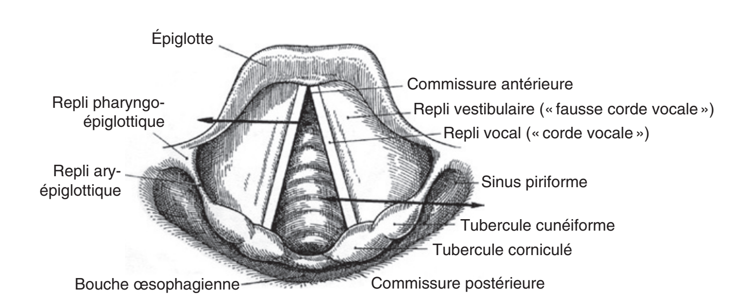


Fig. 145-5. Vue laryngoscopique.
Source : D'après Cahiers d'anatomie ORL, par F. Legent, L. Perlemuter et Cl. Vandenbrouck. Vol. 2. 3e édition. Masson, Paris, 1981.

A. Épidémiologie ITEM 138

- Tumeur ORL la plus fréquente, plus de 25 % des cancers des VADS.
- Localisation glottique (65 %) > sus-glottique (30 %) > sous-glottique (5 %).

B. Pathogénie

1. Facteurs de risque

- Intoxication tabagique (+++).
- Intoxication alcoolique (+) (pour les cancers sus-glottiques).
- Exposition professionnelle aux hydrocarbures polycycliques.
- États précancéreux : dysplasie, leucoplasie.
- Laryngite chronique.
- Papillomatose laryngée.

2. Histoire naturelle

- Le cancer de du larynx est fortement lié à l'intoxication tabagique.
- Les localisations sus- et sous-glottiques sont très lymphophiles, mais les localisations glottiques ne donnent qu'exceptionnellement des atteintes ganglionnaires.

C. Anatomopathologie

Carcinome épidermoïde : dans la très grande majorité des cas.

D. Diagnostic ITEM 140

1. Circonstances de découverte

- **Symptômes laryngés** : dysphonie par volume tumoral (T1-T2) ou fixation des cordes vocales (T3-T4), dyspnée laryngée.
- **Symptômes pharyngés** : otalgie réflexe, dysphagie, fausses routes.
- **Adénopathie cervicale inaugurale**.

2. Examen clinique

- **Inspection de la cavité buccale et de l'oropharynx**.
- **Nasofibroscopie** à la recherche de la tumeur primitive et d'une seconde localisation :
  - examen statique puis dynamique ;
  - définit la mobilité des cordes vocales ;
  - schéma daté et identifié indiquant la taille de la tumeur, sa position, son extension, la mobilité du larynx et des structures voisines.
- **Palpation des aires ganglionnaires cervicales**.
- **Recherche de métastases**.

3. Imagerie

TDM cervico-faciale sans, puis avec injection de produit de contraste :

- caracterise l'extension de la tumeur, notamment aux espaces graisseux paralaryngés ;
- recherche une atteinte ganglionnaire uni ou bilatérale.

4. Diagnostic histologique

- **Panendoscopie des VADS systématique** :
  - permet d'apprécier l'extension de la tumeur par une étude attentive de la mobilité des cordes vocales au moment du réveil du patient ;
  - recherche d'une seconde localisation ;
  - permet la biopsie de la tumeur : des biopsies multiples sont nécessaires, car un état précancéreux peut être associé à des zones de véritable cancer invasif.
- **Biopsie d'une adénopathie cervicale sans porte d'entrée** :
  - surtout si localisation sus-glottique ;
  - jamais le cas si localisation glottique isolée. O

5. Marqueurs sériques

Les marqueurs sériques n'ont aucune indication dans le diagnostic ou le suivi des cancers du larynx. O

6. Bilan d'extension

- **Radiographie de thorax**.
- **PET-scan :**
  - systématique pour certains ;
  - à la recherche d'une atteinte ganglionnaire ou métastatique occulte ;
  - scanner thoraco-abdomino-pelvien et cérébral en cas de signe d'appel clinique ou d'anomalie au PET-scan.
- **Recherche de seconds cancers primitifs** :
  - panendoscopie des VADS ;
  - FOGD à la recherche d'une atteinte œsophagienne associée ;
  - **fibroscopie bronchique à la recherche d'une atteinte pulmonaire associée.** O

7. Classification TNM

- La classification la plus utilisée est la classification TNM.
- Pour l'extension de la tumeur (T), classification en fonction de l'atteinte anatomique et fonctionnelle :
  - T1 : une région anatomique du pharyngolarynx avec les cordes vocales mobiles ;
  - T2 : plusieurs régions anatomiques du pharyngolarynx avec les cordes vocales mobiles ;
  - T3 : plusieurs régions anatomiques du pharyngolarynx avec une ou deux cordes vocales fixées ;
  - T4 : extension cervicale, cartilagineuse, osseuse, cutanée.
- Pour l'extension ganglionnaire (N) :
  - N0 : absence d'adénopathies cliniques et radiologiques ;
  - N1 : adénopathie homolatérale < 3 cm ;
  - N2a : adénopathie homolatérale unique comprise entre 3 et 6 cm ;
  - N2b : adénopathies homolatérales multiples < 6 cm ;
  - N2c : adénopathie controlatérale < 6 cm ;
  - N3 : adénopathie > 6 cm.
- Pour l'extension métastatique (M) :
  - M0 : absence de métastase ;
  - M1 : présence de métastase.

E. Diagnostic différentiel

Fréquentes tumeurs bénignes du larynx :

- polypes des cordes vocales ;
- kystes mucoïdes ;
- papillomatose laryngée ;
- tuberculose laryngée.

F. Bilan préthérapeutique

- **Consultation en stomatologie et panoramique dentaire**.
- **Bilan préopératoire**.

G. Attitude thérapeutique ITEM 141

1. Principes

- Les tumeurs sus-glottiques sont de mauvais pronostic (extension locale et lymphatique rapide) et posent des problèmes d'efficacité des traitements.
- En revanche, les tumeurs glottiques sont de bon pronostic (symptomatologie révélatrice, extension locale lente, adénopathies rares) et posent des problèmes de conservation de la fonction.

2. Tumeurs T1 et T2

- **Sur la tumeur** :
  - tumeurs glottiques :
    - chirurgie laryngée partielle conservant la fonction laryngée : cordectomie laser par voie endoscopique, cordectomie par voie externe, laryngectomie partielle sus-circoïdienne, laryngectomie fronto-latérale,
    - chimiothérapie seule possible pour certains ;

– tumeurs sus-glottiques :
  - chirurgie laryngée partielle conservant la fonction laryngée : laryngectomie partielle supra-glottique,
  - irradiation externe possible,
  - radiochimiothérapie concomitante possible ;
– tumeurs sous-glottiques : chirurgie laryngée adaptée à la tumeur.

- **Sur les ganglions** :
  – chirurgie de curage ganglionnaire conservateur ou non (si atteinte veine jugulaire, nerf spinal, nerf mentonnier, sternocléidomastoïdien), uni- ou bilatéral (si lésions bilatérale ou médiane) ;
  – ou radiothérapie cervicale.

3. Tumeurs T3 et T4

- **Sur la tumeur** :
  – quelle que soit la localisation, protocole de préservation d'organe : O
    - chimiothérapie première,
    - en cas de réponse complète, radiochimiothérapie concomitante,
    - en l'absence de réponse complète, chirurgie de rattrapage (laryngectomie totale avec trachéostome définitif),
    - en cas d'atteinte pharyngée, exérèse chirurgicale élargie : pharyngolaryngectomie totale (PLT) avec reconstruction par lambeaux pédiculés ou libres ;
  – radiothérapie postopératoire en fonction des marges d'exérèse.
- **Sur les ganglions** :
  – chirurgie de curage ganglionnaire ;
  – ou radiothérapie cervicale.

H. Évolution et surveillance ITEM 142

1. Évolution

- Risque important de récidive locorégionale au cours des premières années.
- Effets secondaires des traitements :
  – aspécifique : *cf.* chimio-radiothérapie. La radiochimiothérapie laryngée ou pharyngolaryngée est un traitement lourd, qui peut entraîner des dysphagies ou des aphagies parfois définitives ;
  – spécifique : en cas de laryngectomie partielle, dysphonie, dysphagie et fausses routes sont possibles. En cas de laryngectomie totale, trachéostome définitif. La réhabilitation vocale est alors primordiale.

2. Surveillance

- Tous les 3 à 6 mois pendant 5 ans, puis tous les ans à vie.
- Clinique systématique, nasofibroscopie.
- Scanner et IRM cervico-faciaux tous les 6 mois à 1 an.

I. Pronostic

Survie à 5 ans : de l'ordre de 60 %, mais variant de 90 % pour les T1 du plan glottique à moins de 50 % pour les T3-T4 fixant la corde vocale.

VI. CANCER DU RHINOPHARYNX

Rappel anatomique : le rhinopharynx, ou cavum, est situé à l'arrière des fosses nasales, en haut de l'oropharynx. Situé à la partie antérieure de la base du crâne, le cavum est en relation avec les fosses nasales en avant, les trompes d'Eustache latéralement, la base du crâne et les nerfs crâniens en haut, et l'oropharynx en bas (*fig. 145-6*).

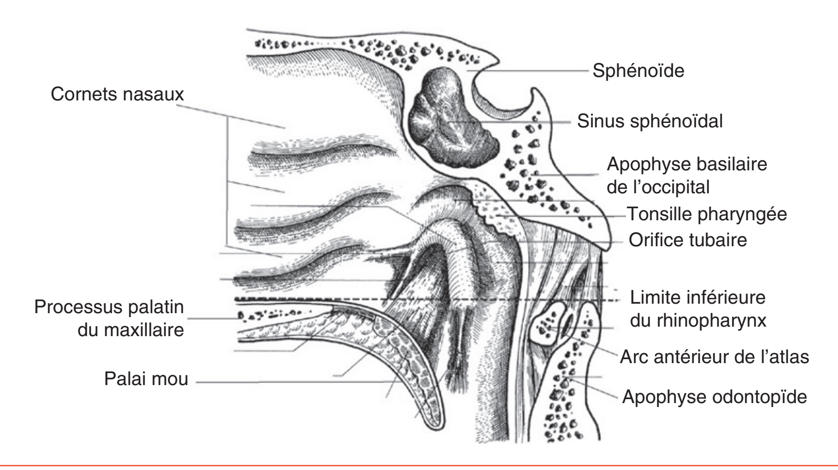


Fig. 145-6. Anatomie du rhinopharynx (ou cavum).
Source : D'après *Cahiers d'anatomie ORL*, par F. Legent, L. Perlemuter et Cl. Vandenbrouck. Vol. 2. 3e édition. Masson, Paris, 1981.

A. Épidémiologie ITEM 138

- **Le cancer indifférencié du rhinopharynx est une entité à part au sein des cancers des VADS** : il s'agit en effet d'un cancer rare en France, non lié à l'intoxication alcoolo-tabagique, mais fréquemment associé à une infection par le virus EBV.
- **Dans les pays occidentaux,** les cancers du rhinopharynx représentent moins de 2 % des cancers des VADS. On dénombre moins de 100 cas par an en France.
- **Dans les pays du Sud-Est asiatique,** les cancers indifférenciés du rhinopharynx représentent jusqu'à 60 % des cancers des VADS et 20 % de la totalité des cancers. Les cancers du rhinopharynx sont également fréquents autour de la Méditerranée et chez les Esquimaux.
- **Le pic d'incidence** concerne des hommes âgés de 50 ans.

B. Pathogénie

1. Facteurs de risque

- **Le cancer indifférencié du rhinopharynx** :
  - O le cancer indifférencié du rhinopharynx est un cancer lié à l'EBV ;
  - les patients déplacés géographiquement gardent le risque de leur pays d'origine (à l'inverse des cancers liés à des habitudes sociales ou alimentaires, comme le poumon ou le côlon).
- **Autres histologies** :
  - le carcinome épidermoïde du rhinopharynx est lié aux facteurs de risque des autres localisations ORL (alcool et tabac principalement) ;
  - le lymphome du rhinopharynx n'a pas de facteur de risque identifié.

2. Histoire naturelle

- **Carcinome indifférencié** :
  - **local** : l'EBV est souvent retrouvé dans les cellules tumorales des carcinomes indifférenciés du rhinopharynx ;
  - **évolution locale centrifuge** vers les sinus, les fosses nasales, la base du crâne, l'encéphale, l'orbite ;
  - **atteinte ganglionnaire** précoce, fréquente, souvent bilatérale ;
  - **le carcinome indifférencié du rhinopharynx est très lymphophile** 0
  - **atteinte métastatique** également précoce et fréquente, surtout vers le squelette vertébral et le poumon.
- **Formes différenciées (épidermoïde, lymphome)** : *cf.* autres localisations ORL.

C. Anatomopathologie

- **Examen macroscopique** : formes bourgeonnantes, ulcéro-infiltrantes, ou mixtes.
- **Examen microscopique** :
  - **carcinome indifférencié (60 % en France)** : UCNT (*undifferenciated carcinoma of nasopharyngeal type*), cancer lié à l'EBV ;
  - **carcinome épidermoïde (30 % en France)** : cancer lié aux facteurs de risque alcoolo-tabagiques ;
  - **lymphomes (10 % en France)**.

D. Diagnostic ITEM 140

1. Circonstances de découverte

- **Symptômes rhinologiques** :
  - obstruction nasale unilatérale, puis bilatérale, intermittente, puis constante ;
  - épistaxis récidivante ;
  - rhinorrhée postérieure ;
  - rhinolalie.
- **Symptômes otologiques** : otite séromuqueuse avec hypoacousie.
- Toute épistaxis récidivante ou otite séromuqueuse chez un patient originaire d'Asie du Sud-Est ou du bassin méditerranéen doit faire évoquer un cancer du rhinopharynx. 0
- **Symptômes neurologiques** :
  - névralgies faciales ;
  - névralgies du IX ;
  - au maximum, atteinte oculomotrice par paralysie du VI ou envahissement des muscles oculomoteurs.
- **Adénopathies cervicales.**

2. Examen clinique

- **Examen des fosses nasales** :
  - au fauteuil, sous anesthésie locale ;
  - 1[er] temps : rhinoscopie antérieure au spéculum nasal, ne retrouve la tumeur qu'en cas de volume important ;

– 2e temps : rhinoscopie postérieure au miroir laryngé orienté vers le cavum ou au nasofibroscope, retrouve une tumeur unilatérale et bourgeonnante le plus souvent, permet des biopsies;
– 3e temps : examen otologique à la recherche d'une otite séromuqueuse.

- **Examen neurologique** :
  – l'atteinte neurologique est tardive dans l'évolution d'un cancer du rhinopharynx;
  – syndrome de la fente sphénoïdale : atteinte des III, IV, V1, VI;
  – syndrome de la paroi latérale du sinus caverneux : atteinte des II, III, IV;
  – syndrome de l'apex orbitaire : atteinte du II;
  – syndrome de l'apex pétreux : atteinte des V, VI;
  – syndrome pétro-sphénoïdal : atteinte des III, IV, V, VI, VIII.
- **Palpation des aires ganglionnaires cervicales**.
- **Recherche de métastases**.

3. Imagerie

- **TDM cervico-faciale centrée sur le cavum et la base du crâne, sans puis avec injection de produit de contraste** :
  – caractérise l'extension de la tumeur, notamment aux structures osseuses et à la base du crâne;
  – recherche une atteinte ganglionnaire uni- ou bilatérale.
- **IRM du cavum et de la base du crâne, sans puis avec injection de produit de contraste** : précise l'extension de la tumeur à la base du crâne et aux nerfs crâniens.

4. Diagnostic histologique

- **Rhinoscopie postérieure systématique** :
  – sous anesthésie locale ou générale;
  – permet la biopsie de la tumeur et l'obtention d'un diagnostic histologique.
- **Panendoscopie des VADS, uniquement en cas de carcinome épidermoïde** :
  – recherche d'une seconde localisation;
  – inutile dans le cadre d'un carcinome indifférencié.
- **Biopsie d'une adénopathie cervicale sans porte d'entrée** : fréquent, car cancer très lymphophile.

5. Marqueurs sériques

- Sérologies spécifiques du virus EBV :
  – anticorps anti-VCA (*Viral Capside Antigen*);
  – anticorps anti-EA (*Early Antigen*);
  – anticorps anti-EBNA (*Ebstein-Barr Nuclear Antigen*).
- O L'obtention de sérologies de référence est indispensable avant tout traitement, afin d'avoir une base pour le suivi évolutif de la maladie.

6. Bilan d'extension

- **PET-scan** :
  – systématique;
  – à la recherche d'une atteinte ganglionnaire ou métastatique occulte.

- **Scanner thoraco-abdomino-pelvien et cérébral** :
  - systématique ;
  - à la recherche d'une atteinte métastatique.
- **Recherche de seconds cancers primitifs, uniquement en cas de carcinome épidermoïde** :
  - panendoscopie des VADS ;
  - FOGD à la recherche d'une atteinte œsophagienne associée ;
  - fibroscopie bronchique à la recherche d'une atteinte pulmonaire associée.

7. Classification TNM

- La classification la plus utilisée est la classification TNM.
- Pour l'extension de la tumeur (T), classification en fonction de l'atteinte anatomique et fonctionnelle :
  - T1 : tumeur limitée au cavum ;
  - T2 : tumeur atteignant l'oropharynx et/ou les fosses nasales :
    - T2a : sans extension parapharyngée,
    - T2b : avec extension parapharyngée ;
  - T3 : tumeur étendue à l'os ou aux sinus, respectant l'endocrâne ;
  - T4 : tumeur étendue à l'endocrâne, nerfs crâniens, fosse infratemporale, hypopharynx, orbite.
- Pour l'extension ganglionnaire (N) :
  - N0 : absence d'adénopathies cliniques et radiologiques ;
  - N1 : adénopathies unilatérales < 6 cm ;
  - N2 : adénopathies bilatérales < 6 cm ;
  - N3a : adénopathies > 6 cm ;
  - N3b : adénopathie des creux sus-claviculaires.
- Pour l'extension métastatique (M) :
  - M0 : absence de métastase ;
  - M1 : présence de métastase.

E. Diagnostic différentiel

Rares tumeurs bénignes de l'hypopharynx :

- hypertrophie des végétations adénoïdes ;
- polype de Killian : polype solitaire descendant des fosses nasales vers le cavum ;
- fibrome nasopharyngien : tumeur vasculaire ;
- kyste de Thornwald : kyste de la paroi pharyngienne lié à un défaut d'accolement de la bourse pharyngienne.

F. Bilan préthérapeutique

- Consultation en stomatologie et panoramique dentaire.
- Bilan préchimiothérapie.
- Bilan préradiothérapie.

G. Attitude thérapeutique ITEM 141

1. Moyens thérapeutiques

a) Chimiothérapie

- Chimiothérapie systématique pour beaucoup d'auteurs.

- Position néo-adjuvante ou concomitante à la radiothérapie.
- Plusieurs schémas sont possibles : sels de platine, 5-FU, adriamycine, bléomycine.

b) Radiothérapie externe

- La radiothérapie externe est le traitement de référence des carcinomes indifférenciés.
- Irradiations ciblées sur la tumeur et sur les aires ganglionnaires cervicales.
- Total 65 à 75 Gy.
- Seule ou en association à la chimiothérapie.

c) Exérèse chirurgicale

- La position anatomique du rhinopharynx rend impossible toute exérèse chirurgicale de la tumeur primitive.
- La chirurgie est réservée aux échecs ganglionnaires après radiothérapie.
- L'intervention chirurgicale consiste en un évidement ganglionnaire cervical bilatéral, conservateur ou non selon la taille de l'adénopathie et l'invasion des structures adjacentes.

d) Thérapies ciblées

Aucune thérapie ciblée n'a prouvé son intérêt dans le cancer du rhinopharynx.

e) Traitements symptomatiques

- Antalgiques.
- Déclaration d'affection de longue durée (ALD 30) justifiant la prise en charge à 100 % par la sécurité sociale.
- Déclaration éventuelle de maladie professionnelle.

2. Indications

- Tumeur localisée : radiochimiothérapie concomitante, centrée sur la tumeur et les aires ganglionnaires cervicales.
- Tumeur étendue : chimiothérapie néoadjuvante, puis radiochimiothérapie concomitante, centrée sur la tumeur et les aires ganglionnaires cervicales.

H. Évolution et surveillance ITEM 142

1. Évolution

- L'évolution se fait principalement sur un mode métastatique ganglionnaire et hématogène.
- Dans de rares cas, l'évolution locale conduit à des atteintes neurologiques sévères et à des méningites carcinomateuses.

2. Surveillance

a) En cas de traitement à visée curative

- Rythme : trimestriel pendant 2 ans, puis annuel.
- Durée : surveillance à vie.
- Examens : clinique, scanner cervico-facial et thoraco-abdomino-pelvien.
- **Biologie** : **sérologies EBV répétées.**

b) En cas de traitement non curatif

- Rythme : bilan après 2 à 4 cycles de chimiothérapie, puis réévaluation.

- Examens : clinique, scanner cervico-facial et thoraco-abdomino-pelvien et selon point d'appel (IRM cérébrale et médullaire, scintigraphie osseuse, etc.).
- Après échec du traitement initial, des modifications thérapeutiques sont possibles (chimiothérapie de seconde ligne, essais thérapeutiques, soins de support).

I. Pronostic

- Péjoratif du fait d'une extension ganglionnaire et hématogène. O
- Survie à 5 ans estimée à 30 %.

VII. CANCER DE L'ETHMOÏDE

Rappel anatomique : l'ethmoïde, ou sinus ethmoïdal, est constitué de cellules (vides) au sein d'un labyrinthe osseux (parois), situé à la partie supérieure et postérieure des fosses nasales, entre la base du crâne en haut, le sphénoïde en arrière, les orbites en dehors et les fosses nasales en bas et en dedans. L'ethmoïde se draine dans les fosses nasales.

A. Épidémiologie ITEM 138

- Dans le monde : tumeur rare, moins de 1 % des cancers.
- En France :
  - tumeur rare, contexte particuliers : 90 % des patients atteints d'adénocarcinome de l'ethmoïde ont été exposés aux poussières de bois ; O
  - maladie professionnelle des travailleurs du bois ;
  - les tumeurs des sinus dans leur ensemble représentent 1 cas/100 000 habitants/an ;
  - les tumeurs de l'ethmoïde représentent 20 % des ces tumeurs sinusiennes, soit 0,2 cas/100 000 habitants/an ;
  - les adénocarcinomes représentent 80 à 85 % des cancers de l'ethmoïde.
- Population :
  - prédominance masculine liée aux facteurs de risque, sex-ratio = 2 ;
  - survenue entre 40 et 70 ans, pic à 60 ans.

B. Pathogénie

1. Facteurs de risque

- Exposition aux tanins :
  - cuir ;
  - bois : les tanins sont présents dans toutes les formes de travail du bois, qu'il s'agisse de bois européens ou exotiques, d'un travail professionnel ou amateur ;
  - **tout patient présentant un adénocarcinome de l'ethmoïde doit être interrogé à la recherche d'une exposition professionnelle aux poussières de bois. Toute exposition professionnelle doit être déclarée en vue de classer la maladie professionnelle.** O
- Autres :
  - nickel, arsenic, charbon, amiante… ;
  - les colles, peintures et vernis utilisés dans le travail du bois peuvent jouer le rôle de cocarcinogènes.

2. Génétique

Aucun facteur de risque génétique n'a été identifié à ce jour.

3. Histoire naturelle

- Évolution locale :
  - irritation locale de la muqueuse ethmoïdale par les carcinogènes et cocarcinogènes ;
  - hyperplasie muqueuse ;
  - dégénérescence.
- Évolution régionale :
  - extension en superficie vers les fosses nasales et le pharynx d'une part, vers l'os et la peau du visage d'autre part ;
  - extension en profondeur vers la base du crâne, les orbites, les structures nerveuses de la face.
- Évolution à distance : atteinte ganglionnaire et métastatique dans moins de 10 % des cas.

C. Anatomopathologie

- Adénocarcinome :
  - plus de 90 % des cas en France ;
  - lien fort avec l'exposition aux poussières de bois.
- Autres histologies rares :
  - carcinome épidermoïde ;
  - lymphome ;
  - sarcome ;
  - esthésio-neuro-épithéliome.

D. Diagnostic ITEM 140

1. Circonstances de découverte

- **Symptômes rhinologiques** :
  - épistaxis récidivante unilatérale surtout ;
  - O **toute épistaxis unilatérale récidivante survenant chez un travailleur du bois doit faire évoquer un adénocarcinome de l'ethmoïde et faire pratiquer une rhinoscopie postérieure et une imagerie faciale ;**
  - obstruction nasale unilatérale, intermittente, puis constante ;
  - rhinorrhée postérieure ;
  - anosmie.
- **Symptômes oculaires** :
  - exophtalmie ;
  - diplopie.
- **Symptômes neurologiques** :
  - névralgies faciales ;
  - atteinte intracrânienne : méningite carcinomateuse ou purulente, hypertension intracrânienne, atteinte frontale.
- **Adénopathies cervicales** : rarement révélatrices.

2. Examen clinique

- **Examen des fosses nasales** :
  - au fauteuil, sous anesthésie locale ;
  - 1er temps : rhinoscopie antérieure au spéculum nasal, ne retrouve la tumeur qu'en cas de volume important ;
  - 2e temps : rhinoscopie postérieure au miroir laryngée ou au nasofibroscope orienté vers l'ethmoïde, retrouve une tumeur unilatérale et bourgeonnante le plus souvent, permet des biopsies.
- **Examen ophtalmologique** : l'examen ophtalmologique est indispensable, à la recherche d'une trouble de l'oculomotricité.
- **Examen neurologique** : l'atteinte neurologique est tardive dans l'évolution d'un cancer de l'ethmoïde.
- **Palpation des aires ganglionnaires cervicales**.
- **Recherche de métastases**.

3. Imagerie

- **TDM cervico-faciale centrée sur le sinus ethmoïdal sans puis avec injection de produit de contraste** :
  - caractérise l'extension de la tumeur, notamment aux structures osseuses, aux orbites (atteinte de la lame papyracée) et au lobe frontal (atteinte de la lame criblée de l'ethmoïde) ;
  - recherche une atteinte ganglionnaire uni- ou bilatérale.
- **IRM faciale centrée sur la région ethmoïdale, sans, puis avec injection de produit de contraste** : précise l'extension de la tumeur aux orbites, aux méninges et au lobe frontal.

4. Diagnostic histologique

- **Rhinoscopie postérieure systématique** :
  - sous anesthésie locale ou générale ;
  - permet la biopsie de la tumeur et l'obtention d'un diagnostic histologique.
- **Panendoscopie des VADS uniquement en cas de carcinome épidermoïde** :
  - recherche d'une seconde localisation ;
  - inutile dans le cadre d'un carcinome indifférencié.
- **Biopsie d'une adénopathie cervicale sans porte d'entrée** : fréquent, car cancer très lymphophile.

5. Marqueurs sériques

Aucun marqueur sérique n'est actuellement validé dans le diagnostic initial ou le suivi d'un patient atteint d'un adénocarcinome de l'ethmoïde. 0

6. Bilan d'extension

- TDM cervicale à la recherche d'adénopathies jugulo-carotidiennes.
- TDM thoraco-abdomino-pelvienne.
- La place du PET-scan n'est pas encore déterminée dans cette indication.

7. Classification

- Plusieurs classifications coexistent, sans qu'aucune ne soit utilisée seule.

- La classification TNM reste la classification de référence :
  - extension de la tumeur (T) :
    - T1 : tumeur de base d'implantation < 1 cm^2, sans atteinte osseuse,
    - T2 : tumeur de base d'implantation > 1 cm^2, sans atteinte osseuse,
    - T3 : atteinte osseuse ne dépassant pas les limites du sinus et des fosses nasales,
    - T4 : atteinte osseuse dépassant les limites du sinus et des fosses nasales ;
  - pour l'extension ganglionnaire (N) :
    - N0 : absence d'adénopathies cliniques et radiologiques,
    - N1 : adénopathie homolatérale < 3 cm,
    - N2a : adénopathie homolatérale unique comprise entre 3 et 6 cm,
    - N2b : adénopathies homolatérales multiples < 6 cm,
    - N2c : adénopathie controlatérale < 6 cm,
    - N3 : adénopathie > 6 cm ;
  - pour l'extension métastatique (M) :
    - M0 : absence de métastase,
    - M1 : présence de métastase.

E. Diagnostic différentiel

- Polypes nasosinusiens : fréquents, multiples et bilatéraux, hypodenses au scanner, hypersignal T2 en IRM. Une érosion osseuse est possible.
- Papillomes inversés : masses polypoïdes unilatérales à proximité du méat moyen, hypersignal T2 en IRM, avec un rehaussement hétérogène après injection de gadolinium. Une érosion osseuse est possible et fréquente.
- Mucocèles : masses polypoïdes homogènes, de densité très variable, entourées d'une fine paroi prenant le contraste après injection. Le signal en IRM est hétérogène. Une érosion osseuse est possible.
- Sinusites chroniques : hypertrophie osseuse réactionnelle le plus souvent, mais une érosion osseuse est possible en cas d'aspergillose invasive.

F. Bilan préthérapeutique

- Consultation en stomatologie et panoramique dentaire.
- Bilan préchimiothérapie.
- Bilan préradiothérapie.

G. Attitude thérapeutique ITEM 141

1. Moyens thérapeutiques

a) Exérèse chirurgicale

- La chirurgie reste le traitement de référence des tumeurs résécables en totalité.
- Le type d'intervention et la voie d'abord dépendent de l'extension tumorale :
  - voie endonasale ;
  - voie paralatéronasale ;
  - voie coronale.
- En cas d'atteinte de la base du crâne, l'intervention nécessite une double équipe entre chirurgien ORL et neurochirurgien.

b) Chimiothérapie

- La chimiothérapie est utilisée en situation néoadjuvante en cas de tumeur volumineuse, ou en association avec la radiothérapie en cas de tumeur non résécable.
- Les molécules utilisées sont surtout les sels de platine et le 5-FU.

c) Radiothérapie externe

- La radiothérapie est utilisée en situation adjuvante en cas de tumeur volumineuse ou de marges positives, ou en association avec la radiothérapie en cas de tumeur non résécable.
- La radiothérapie nécessite alors 50 à 70 Gy fractionnés.

d) Thérapies ciblées

Aucune thérapie ciblée n'a prouvé son intérêt dans le cancer de l'ethmoïde.

e) Traitements symptomatiques

- Antalgiques.
- Déclaration d'affection de longue durée (ALD 30) justifiant la prise en charge à 100 % par la sécurité sociale.
- **Déclaration éventuelle de maladie professionnelle.** O

2. Indications

- Les tumeurs localisées bénéficient d'un traitement par chirurgie, éventuellement associée à une radiothérapie postopératoire.
- Les tumeurs étendues résécables peuvent bénéficier d'une chimiothérapie néoadjuvante suivie d'une chirurgie et d'une radiothérapie, à la condition que la chirurgie puisse être complète.
- Les tumeurs étendues non résécables peuvent bénéficier d'une radiochimiothérapie concomitante sans chirurgie associée.

H. Évolution et surveillance ITEM 142

1. Évolution

- En l'absence de traitement, l'évolution des cancers de l'ethmoïde est principalement locale, avec une atteinte des fosses nasales, des méninges, des orbites, voire du visage.
- L'évolution métastatique ganglionnaire ou générale est rare et tardive.

2. Surveillance

a) En cas de traitement à visée curative

- Rythme : trimestriel pendant 2 ans, puis annuel.
- Durée : surveillance à vie.
- Examens : clinique, scanner et IRM faciaux.
- Traitement symptomatique.

b) En cas de traitement non curatif

- Rythme : bilan après radiochimiothérapie, puis réévaluation.
- Examens : clinique, scanner et IRM faciaux, et selon le point d'appel (IRM cérébrale et médullaire, scintigraphie osseuse).

- Après échec du traitement initial, des modifications thérapeutiques sont possibles (chimiothérapie de seconde ligne, essais thérapeutiques, soins de support).

I. Pronostic

Tous stades confondus, la survie à 5 ans est de 50 %.

Fiche **Dernier tour**

Tumeurs de la cavité buccale et des VADS

Carcinomes épidermoïdes

Épidémiologie

■ **Incidence** : 12000 nouveaux cas de cancers des VADS en France en 2005, 10 % de l'ensemble des cancers.
■ **Patients** : pic de fréquence entre 60 et 70 ans, 75 % d'hommes, contexte d'intoxication alcoolo-tabagique.
■ **Mortalité** : 4000 décès en France en 2005.

Pathogénie

■ Facteurs de risque :
– tabagisme et alcool (+++). L'alcool n'est pas un facteur de risque des carcinomes épidermoïdes de la corde vocale **0** ;
– mauvaise hygiène buccodentaire, immunosuppression, infection HPV.
■ Génétique :
– perte de la protéine P53 ;
– jusqu'à 30 % de mutations de l'EGFR dans certaines localisations.
■ Histoire naturelle :
– lésion précancéreuse (érythroplasie, lichen plan, leucoplasies réactionnelles) puis dysplasie, carcinome *in situ*, carcinome invasif ;
– extension lymphatique vers les relais ganglionnaires jugulo-carotidiens fréquente. métastases à distance rares.

Anatomopathologie

Carcinome invasif : nombreuses atypies cellulaires, modification de l'architecture avec envahissement de la membrane basale et extension en profondeur de la tumeur.

Diagnostic

■ **Circonstances** :
– symptomatologie d'organe : « les 4 D » : Douleur, Dyspnée, Dysphonie, Dysphagie ;
– tout symptôme ORL se prolongeant plus d'un mois impose un examen ORL complet comprenant une nasofibroscopie **0** ;
– apparition d'une ou plusieurs adénopathies cervicales ;
– toute adénopathie cervicale suspecte (dure ou fixe ou douloureuse ou apparue depuis plus d'un mois) impose un examen ORL complet comprenant une nasofibroscopie **0** ;
– atteintes métastatiques rares ;
– la découverte d'une localisation tumorale extra-ORL au moment du bilan d'extension d'un cancer ORL doit faire évoquer une seconde localisation tumorale synchrone, c'est-à-dire un second cancer **0**.
■ **Examen ORL complet** : comprenant une nasofibroscopie souple.
■ **Imagerie** :
– scanner cervico-facial : pour toutes localisations ;
– IRM cervico- faciale en cas de localisation buccale, oropharyngée, nasopharyngée ou ethmoïdienne.
■ **Diagnostic histologique** :
– panendoscopie des VADS systématique, au bloc opératoire sous anesthésie générale ;
– l'histologie est indispensable pour confirmer la nature cancéreuse de tumeur ORL et planifier le traitement **0** ;
– biopsie ganglionnaire en cas d'adénopathie cervicale sans anomalie à l'examen ORL.
■ **Bilan d'extension** :
– imagerie thoracique ;

Fiche Dernier tour

– TEP-scanner ;
– recherche d'un second cancer primitif (fibroscopie bronchique, fibroscopie œsogastroduodénale).

■ Aucun marqueur sérique n'est actuellement validé dans le diagnostic initial ou le suivi d'un patient atteint d'un cancer épidermoïde des VADS 0.

■ **Classification TNM** :
– cavité buccale et oropharynx :
• T1 : tumeur < 2 cm,
• T2 : tumeur comprise entre 2 et 4 cm,
• T3 : tumeur > 4 cm,
• T4 : extension osseuse, cutanée ;
– hypopharynx et larynx :
• T1 : une région anatomique du pharyngolarynx avec les cordes vocales mobiles,
• T2 : plusieurs régions anatomiques du pharyngolarynx avec les cordes vocales mobiles,
• T3 : plusieurs régions anatomiques du pharyngolarynx avec une ou deux cordes vocales fixées,
• T4 : extension cervicale, cartilagineuse, osseuse, cutanée ;
– extension ganglionnaire :
• N0 : absence d'adénopathies cliniques et radiologiques,
• N1 : adénopathie homolatérale < 3 cm,
• N2a : adénopathie homolatérale unique comprise en 3 et 6 cm,
• N2b : adénopathies homolatérales multiples < 6 cm,
• N2c : adénopathie controlatérale < 6 cm,
• N3 : adénopathie > 6 cm ;
– extension métastatique :
• M0 : absence de métastase,
• M1 : présence de métastase.

Bilan préthérapeutique

■ Consultation en stomatologie et panoramique dentaire.
■ Bilan préopératoire.
■ Bilan préchimiothérapie.

Traitement

■ **Principes** : cancer lymphophile, localisations multiples fréquentes, organes fonctionnellement importants.
■ **Traitement** :
– de la tumeur primitive : chirurgie ou radiochimiothérapie ;
– des aires ganglionnaires : chirurgie ou radiothérapie.

Évolution et surveillance

■ Évolution :
– locorégionale : aphagie, dyspnée, fausses routes, atteinte des vaisseaux du cou ;
– métastatique : tardive.
■ Surveillance :
– à vie pour la plupart des équipes ;
– clinique, nasofibroscopie, scanner cervico-facial.
■ 20 % de mortalité globale.

Autres localisations

Carcinome indifférencié du rhinopharynx (UCNT) :

■ Moins de 100 cas par an en France.
■ Patients originaires des pays du Sud-Est asiatique ou du pourtour méditerranéen.

Fiche Dernier tour

■ Le pic d'incidence concerne des hommes âgés de 50 ans.
■ Le cancer indifférencié du rhinopharynx est un cancer lié à l'EBV O.
■ Le carcinome indifférencié du rhinopharynx est très lymphophile O.
■ Symptômes rhinologiques pédominants (obstruction nasale, épistaxis, rhinorrhée).
■ Symptômes otologique possibles (otite séromuqueuse).
■ Toute épistaxis récidivante ou otite séromuqueuse chez un patient originaire d'Asie du Sud-Est ou du bassin méditerranéen doit faire évoquer un cancer du rhinopharynx O.
■ Examen des fosses nasales : rhinoscopie antérieure au spéculum, rhinoscopie postérieure au nasofibroscope, biopsies.
■ TDM cervico-faciale centrée sur le cavum et la base du crâne.
■ IRM du cavum et de la base du crâne.
■ Sérologies spécifiques du virus EBV : anticorps anti-VCA (*Viral Capside Antigen*), anti-EA (*Early Antigen*), anti-EBNA (*Ebstein-Barr Nuclear Antigen*).
■ L'obtention de sérologies de références est indispensable avant tout traitement, afin d'avoir une base pour le suivi évolutif de la maladie O.
■ PET-scan et scanner thoraco-abdomino-pelvien et cérébral, systématiques.
■ La radiothérapie externe est le traitement de référence des carcinomes indifférenciés O.
■ La position anatomique du rhinopharynx rend impossible toute exérèse chirurgicale de la tumeur primitive O.
■ L'évolution sur un mode métastatique ganglionnaire et hématogène.
■ Suveillance clinique, TDM, IRM, et biologique.
■ Sérologies EBV répétées O.
■ Pronostic péjoratif du fait d'une extension ganglionnaire et hématogène O.
■ Survie à 5 ans estimée à 30 %.

Adénocarcinome de l'ethmoïde

■ Tumeur rare, contexte particuliers : 90 % des patients atteints d'adénocarcinome de l'ethmoïde ont été exposés aux poussières de bois O
■ Tout patient présentant un adénocarcinome de l'ethmoïde doit être interrogé à la recherche d'une exposition professionnelle aux poussières de bois. Toute exposition professionnelle doit être déclarée en vue de classer la maladie professionnelle O.
■ Symptômes rhinologiques : épistaxis récidivante, obstruction unilatérale.
■ Toute épistaxis unilatérale récidivante survenant chez un travailleur du bois doit faire évoquer un adénocarcinome de l'ethmoïde et faire pratiquer une rhinoscopie postérieure et une imagerie faciale O.
■ Examen des fosses nasales : rhinoscopie antérieure au spéculum, rhinoscopie postérieure au nasofibroscope, biopsies.
■ L'examen ophtalmologique indispensable, à la recherche d'une trouble de l'oculomotricité.
■ TDM cervico-faciale centrée sur le cavum et la base du crâne.
■ IRM du cavum et de la base du crâne.
■ Aucun marqueur sérique n'est actuellement validé dans le diagnostic initial ou le suivi d'un patient atteint d'un adénocarcinome de l'ethmoïde O.
■ La chirurgie reste le traitement de référence des tumeurs résécables en totalité.
■ Chimiothérapie néoadjuvante en cas de tumeur volumineuse, ou en association avec la radiothérapie en cas de tumeur non résécable.
■ Radiothérapie adjuvante en cas de tumeur volumineuse ou de marges positives, ou en association avec la radiothérapie en cas de tumeur non résécable.
■ 50 % de survie à 5 ans.

This page intentionally left blank

ITEM 146

Tumeurs intracrâniennes

	Tour 1	Tour 2	Tour 3	Dernier tour
Date				

OBJECTIFS

- Diagnostiquer une tumeur cérébrale.
- Savoir repérer les situations d'urgence.
- Planifier le traitement.

LIENS TRANSVERSAUX

- ITEM 138 Cancer : épidémiologie, cancérogenèse, développement tumoral, classification.
- ITEM 139 Facteurs de risque, prévention et dépistage du cancer.
- ITEM 140 Diagnostic du cancer : signes d'appel et investigations paracliniques ; stadification ; pronostic.
- ITEM 141 Traitement des cancers : chirurgie, radiothérapie, chimiothérapie, hormonothérapie. La décision thérapeutique multidisciplinaire et l'information du malade.
- ITEM 187 Anomalie de la vision d'apparition brutale.
- ITEM 188 Céphalée aiguë et chronique.
- ITEM 192 Déficit neurologique récent.
- ITEM 220 Adénome hypohysaire.
- ITEM 209 Malaise, perte de connaissance, crise comitiale chez l'adulte.
- ITEM 230 Coma non traumatique.
- ITEM 235 Épilepsie de l'enfant et de l'adulte.
- ITEM 293 Altération de la fonction visuelle.
- ITEM 301 Déficit moteur et/ou sensitif des membres.
- ITEM 304 Diplopie.
- ITEM 337 Troubles aigus de la parole.
- ITEM 345 Vomissements du nourrisson, de l'enfant et de l'adulte.



Sujets tombés aux concours de l'internat : 2001, 2002

- 2001, zone Sud : Un homme âgé de 35 ans se plaint depuis trois mois environ de céphalées rebelles, associées à une diplopie. L'interrogatoire retrouve également la notion d'une prise de poids depuis quelques mois et une diminution de la libido. L'acuité visuelle est 10/10e aux deux yeux sans correction. L'examen du champ visuel met en évidence une amputation temporale supérieure bilatérale associée à un élargissement des taches aveugles. L'examen du fond d'œil met en évidence un œdème papillaire bilatéral important. L'étude de l'oculomotricité révèle une parésie du nerf moteur oculaire externe droit (nerf abducens droit). La radiographie du crâne montre une selle turcique élargie dans le sens antéro-postérieur avec amincissement des parois.



1) Quels éléments du dossier permettent de considérer l'œdème papillaire comme un œdème de stase ?
2) Où siège la lésion des voies optiques expliquant les altérations temporales supérieures du champ visuel ?
3) Expliquez anatomiquement ces altérations temporales supérieures.
4) Donnez les caractères de la diplopie provoquée par la parésie du nerf moteur oculaire externe droit (nerf abducens droit).
5) Quels sont, dans cette observation, les deux mécanismes possibles de la parésie du nerf moteur oculaire externe droit (nerf abducens droit) ?
6) Dans ce contexte clinique, quel est le mécanisme le plus vraisemblable ?

- 2002, zone Nord : Une patiente de 25 ans consulte pour aménorrhée persistant 4 mois après l'arrêt de la contraception œstroprogestative ; celle-ci a été arrêtée pour désir de grossesse. Les premières règles ont eu lieu à 14 ans, les cycles ont ensuite toujours été irréguliers et la contraception a été prescrite à l'âge de 17 ans pour « régulariser les cycles ». On note dans les antécédents un petit goitre régulier, non évolutif, connu depuis l'adolescence, non traité, des céphalées non explorées, dites migraineuses, nécessitant la prise d'antalgiques une à deux fois par mois. Parfois, la patiente dit présenter des épisodes de nausées qu'elle traite elle-même par antiémétiques (2 à 3 prises par jour). À l'examen, poids de 52 kg pour une taille de 164 cm, stable depuis au moins 5 ans ; examen général sans particularité, si ce n'est le petit goitre ferme, pouls à 72/minute, pression artérielle 125/75 mm Hg, galactorrhée provoquée bilatérale. Devant cette suspicion d'hyperprolactinémie, un dosage hormonal est effectué et trouve une prolactine à 450 µg/l (normale < 27 µg/l chez la femme adulte).

1) Quels sont les arguments qui vous permettent de retenir le diagnostic d'adénome hypophysaire à prolactine comme le plus probable pour expliquer ce tableau clinique ?
2) Citez trois autres étiologies d'hyperprolactinémie que vous pouvez évoquer à partir des données de l'observation et que rend improbable le dosage de prolactine.
3) Pour évaluer la taille et le retentissement tumoral de cet adénome, vous demandez des examens complémentaires. Lesquels (choisir les examens les plus performants) ?
4) La patiente présente un macro-adénome invasif de 3 cm. Vous réalisez un bilan hormonal complémentaire concernant l'ensemble des sécrétions anté-hypophysaires. Qu'en attendez-vous ?
5) L'examen ophtalmologique révèle une quadranopsie bitemporale, ainsi qu'une diplopie dans le regard latéral gauche. Quel(s) mécanisme(s) peut(vent) être à l'origine de ces troubles ?

CONSENSUS

- Recommandations européennes d'oncologie médicale : **www.esmo.org**.

POUR COMPRENDRE…

- Le parenchyme cérébral comprend :
  - les neurones ;
  - les cellules gliales qui peuvent être : les astrocytes, les oligodendrocytes, les cellules épendymaires et les cellules microgliales.
- Les tumeurs intracrâniennes les plus fréquentes sont les métastases cérébrales.
- Les principales tumeurs intracrâniennes primitives sont rares et sont essentiellement : les gliomes, les méningiomes, les adénomes hypophysaires.
- Les circonstances de découverte sont variables : hypertension intracrânienne, crise d'épilepsie, déficit neurologique ou à l'occasion d'un examen d'imagerie systématique.
- Le diagnostic suspecté sur les données de l'imagerie est affirmé par l'examen histologique (biopsie ou exérèse).
- Une tumeur bénigne peut être responsable d'un effet de masse sur les structures de voisinage aboutissant à des déficits majeurs et au décès du patient.

- Une tumeur maligne intracrânienne ne donne qu'exceptionnellement des métastases systémiques.
- Le décès résulte presque toujours de l'évolution locale de la tumeur (infiltration et effet de masse).
- Trois grands syndromes font révéler une tumeur intracrânienne :
  - hypertension intracrânienne;
  - déficit neurologique;
  - crise convulsive.
- Les gliomes sont des tumeurs de mauvais pronostic car la résection chirurgicale complète est rarement réalisable.
- Les tumeurs primitives cérébrales sont peu radiosensibles et peu chimiosensibles.

I. ÉPIDEMIOLOGIE ITEM 141

- L'incidence des tumeurs intracrâniennes primitives de l'adulte est d'environ 10/100 000 habitants par an.
- Les tumeurs cérébrales malignes représentent 1 à 2 % de l'ensemble des cancers, jusqu'à 20 % chez l'enfant.
- L'incidence des gliomes malins est de 5/100 000 habitants, le pic d'incidence est compris entre 50 et 60 ans.
- Environ 40 % des tumeurs primitives intracrâniennes sont des méningiomes, 30 % des gliomes et 10 % des adénomes hypophysaires. Deux tiers sont bénignes.
- Les métastases cérébrales de cancers systémiques ont une incidence variable selon les études (3 à 8/100 000 habitants/an); l'incidence augmente avec l'âge.
- Les métastases cérébrales sont les plus souvent issues de cancer du poumon, du sein, du rein et des mélanomes.

Répartition des tumeurs cérébrales chez l'adulte et l'enfant :

- **chez l'adulte** : 70 % des tumeurs sont supra-tentorielles (métastases > gliomes > méningiomes > schwannomes);
- **chez l'enfant** : 70 % des tumeurs sont sous-tentorielles (astrocytomes pilocytiques > médulloblastomes > épendymomes).

II. ANATOMOPATHOLOGIE ITEM 138

La classification anatomopathologique des tumeurs intracrâniennes primitives de l'OMS retient :

- **les gliomes** :
  - tumeurs astrocytaires :
    - astrocytome pilocytique (grade I : de bas grade),
    - astrocytome diffus (grade II : de bas grade),
    - astrocytome anaplasique (grade III : de haut grade),
    - glioblastome (grade IV : de haut grade);

- tumeurs oligodendrogliales (les oligodendrogliomes);
- gliomes mixtes : oligoastrocytomes;
- tumeurs épendymaires : épendymomes;
- tumeurs mixtes glioneuronales :
  - gangliocytome, gangliogliome,
  - tumeur neuroépithéliale dysembryoplasique (DNET);
- tumeurs pinéales;
- tumeurs embryonnaires :
  - médulloblastome,
  - tumeurs neuroectodermiques primitives (PNET);

- **les tumeurs méningées primitives** : méningiome;
- **les lymphomes primitifs du SNC**;
- **les tumeurs de la région sellaire** :
  - l'adénome et carcinome hypophysaire;
  - le craniopharyngiome;
- **les métastases intracrâniennes** peuvent être :
  - cérébrales,
  - durales,
  - **méningées**.

- **Les glioblastomes** sont les formes les plus agressives des astrocytomes :
  - ce sont des tumeurs astrocytaires malignes rapidement mortelles. Certaines découlent de la transformation maligne d'un astrocytome préexistant (glioblastome secondaire dans 5 % des cas, d'autres sont primitifs (glioblastome *de novo* dans 95 % des cas);
  - ces tumeurs n'ont pas de capsule. Le centre de la tumeur est le siège de remaniements hémorragiques et nécrotiques. Des vaisseaux dilatés, parfois thrombosés, sont souvent visibles en périphérie. C'est une tumeur hautement angiogénique;
  - au niveau moléculaire les gliomes de bas grade (de grade II) sont caractérisés par des mutations de *P53* fréquentes et une surexpression de PDGF et du récepteur au PDGF, impliqués dans l'angiogenèse;
  - les **glioblastomes *de novo*** se caractérisent par une perte de la région distale du chromosome 10q, des mutations fréquentes de *PTEN* et une amplification du gène *EGFR*;
  - **les glioblastomes secondaires** se retrouvent plus fréquemment chez les patients jeunes et sont aussi caractérisés par une perte de la région distale du chromosome 10q, des mutations fréquentes de *P53* et une surexpression de PDGFR.
- **L'oligodendrogliome** :
  - c'est une tumeur intraparenchymateuse habituellement bien limitée, avec souvent des zones de transformation mucoïde, des foyers de nécrose et de dégénérescence kystique, des plages hémorragiques et des calcifications;
  - les oligodendrogliomes ont un aspect très monomorphe en nid d'abeilles;

– il existe des oligodendriogliomes de bas grade (de grade 2) faiblement angiogéniques et les formes de haut grade (oligodendrogliome anaplasique ou de grade 3) beaucoup plus angiogéniques ;

– au niveau moléculaire, les oligodendrogliomes présentent fréquemment une perte d'hétérozygotie au niveau des chromosomes 1p, 19q, une surexpression d'EGFR et de PDGFR.

- **Les médulloblastomes** :

  – leur siège électif est le vermis cérébelleux; cette tumeur a tendance à infiltrer les hémisphères cérébelleux et la cavité du 4e ventricule responsable d'hydrocéphalie non communicante ;

  – ce sont des tumeurs embryonnaires composées de cellules indifférenciées capables d'une double différenciation neuronale et/ou gliale.

- **Les méningiomes** : ce sont des tumeurs bénignes développées à partir des cellules arachnoïdiennes.

- **Les lymphomes primitifs cérébraux** :

  – ils représentent 3 % de l'ensemble des tumeurs cérébrales primitives ;

  – le seul facteur de risque identifié est l'existence d'une immunosuppression acquise ou congénitale; 0

  – ce sont dans la majorité des cas des lymphomes B à grandes cellules, les autres formes étant des lymphomes de bas grade, des lymphomes de Burkitt ou des lymphomes T.

III. PHYSIOPATHOLOGIE ITEM 138

- En fonction de son siège et de sa nature, une tumeur intracrânienne peut s'accompagner de complications (œdème et/ou hydrocéphalie) qui aggravent considérablement les effets de masse liés au volume propre de la tumeur.
- Le volume nouveau additionnant ainsi la tumeur et ses complications, ne peut prendre place à l'intérieur de l'espace intracrânien qu'en refoulant les structures normales et en déséquilibrant les autres volumes.
- Ces désordres des pressions intracrâniennes sont responsables des différents symptômes de l'hypertension intracrânienne.
- Le mécanisme le plus important des hydrocéphalies tumorales est le blocage en un point des voies d'écoulement du liquide céphalo-rachidien, blocage par sténose extrinsèque ou par développement intracavitaire de la tumeur.
- La topographie de la dilatation est liée au siège du blocage : hydrocéphalie biventriculaire par tumeur antérieure du 3e ventricule, hydrocéphalie triventriculaire d'une tumeur proche de l'aqueduc ou d'une tumeur comblant le 4e ventricule.
- Les signes déficitaires focaux sont liés :

  – à un effet de la compression (méningiome, schwannome) ou à l'infiltration (gliome) du parenchyme cérébral par la tumeur ;

  – à un effet indirect par un œdème péritumoral en rapport avec une rupture de la barrière hémato-encéphalique au sein et au voisinage immédiat de la tumeur.

IV. DIAGNOSTIC ITEM 140

A. Circonstances de découverte

Trois grandes circonstances prédominent.

O **1. Syndrome d'hypertension intracrânienne**

- Il est lié à la croissance du processus expansif intracrânien ou consécutif à un blocage des voies d'écoulement du LCR responsable d'une hydrocéphalie.
- Le tableau clinique associe :
  - O des céphalées typiquement nocturnes ou matinales, siégeant le plus souvent du côté de la tumeur ; frontales dans les localisations supratentorielles et occipitales dans les localisations de la fosse postérieure. C'est le signe le plus fréquent. Elle est aggravée par la toux, les changements de position, les efforts, la manœuvre de Vasalva ITEM 188 ;
  - O des nausées et des vomissements (50 %) ITEM 345 ;
  - un œdème papillaire, à rechercher au fond d'œil ; avec parfois des signes visuels (baisse de l'acuité visuelle, diplopie par atteinte du VI[e] nerf crânien avec risque d'atrophie optique). Cette atteinte du VI n'a pas de valeur localisatrice
  - des troubles cognitifs et de la vigilance voire un coma témoignant d'une évolution vers un engagement.

O
- Un fond d'œil est obligatoire en cas d'hypertension intracrânienne.

- Chez le nourrisson, d'autres signes peuvent être présents :
  - une macrocrânie : caractérisée par un périmètre crânien > 2 DS au-dessus de la normale ;
  - la tension marquée de la fontanelle antérieure et la disjonction des sutures ;
  - le regard « en coucher de soleil » : déviation permanente vers le bas des globes oculaires avec paupière supérieure rétractée.

O **2. Crises comitiales** ITEMS 209, 230, 235

- Une crise épileptique partielle ou généralisée est souvent révélatrice des tumeurs cérébrales.
- La comitialité est plus fréquente pour les tumeurs corticales et d'évolution lente (gliome de bas grade, méningiome).
- Il existe souvent un déficit post-critique.

- Toute survenue d'une première crise chez un patient adulte justifie la réalisation systématique d'une IRM cérébrale sans et avec injection de gadolinium à la recherche
O d'une tumeur cérébrale.

O **3. Signes déficitaires focaux** ITEMS 192, 301, 337

- Le mode d'apparition du déficit est généralement plus ou moins rapidement progressif. Son type dépend de la localisation tumorale (*tableau 146-I*).

Tableau 146-I. Signes cliniques en fonction de la localisation tumorale

Localisation	Symptômes
Frontale	Syndrome frontal (apragmatisme, désinhibition, amnésie antérograde, *grasping*) Hémiparésie controlatérale
Pariétale	Aphasie, apraxie, hémianesthésie, hémiastéréognosie, quadranopsie inférieure controlatérale
Temporale	Aphasie, apraxie (hémisphère dominant) Troubles mnésiques, quadranopsie supérieure controlatérale
Occipitale	Troubles visuels ITEMS 187, 293, 304
Cervelet	Syndrome cérébelleux statique (vermis) ou cinétique (atteinte des hémisphères latéraux)
Tronc cérébral	En fonction des paires crâniennes atteintes (troubles oculomoteurs, trouble de la déglutition, hypoesthésie)
Base du crâne	En fonction des paires crâniennes atteintes (troubles oculomoteurs, trouble de la déglutition, hypoesthésie)

- Les troubles visuels ont souvent une valeur localisatrice ITEM 187 :
  - une atteinte monoculaire traduira une atteinte directe de la rétine ou du nerf optique (méningiome ou gliome) ;
  - une hémianopsie bitemporale traduit une atteinte chiasmatique révélatrice d'un adénome hypophysaire ou d'une métastase osseuse de la selle turcique ITEM 220 ;
  - une hémianopsie latérale homonyme traduit une atteinte rétrochiasmatique par atteinte des bandelettes optiques ou des radiations optiques.

- Tout déficit neurologique progressif chez un sujet jeune doit être considéré comme d'origine tumorale. 0

- Autres symptômes : confusion, syndrome psychiatrique (dépression, bouffée délirante aiguë…). 0

En présence d'un tel syndrome neurologique d'évolution progressive, il faut :
- réaliser un examen neurologique complet ;
- réaliser un examen du fond d'œil à la recherche d'un œdème papillaire ;
- réaliser une imagerie cérébrale par IRM ou scanner (si IRM) non disponible sans et avec injection de produit de contraste ;
- éliminer les diagnostics différentiels (thrombophlébite cérébrale, méningite chronique, hématome sous-dural chronique…) ;
- évaluer le retentissement socioprofessionnel et personnel de l'atteinte neurologique.

B. Diagnostic radiologique

- **Scanner cérébral sans et avec injection de produit de contraste** : c'est l'examen le plus facilement disponible. Il est souvent réalisé dans les situations urgentes (crises comitiales).

0

- IRM cérébrale sans et avec injection de gadolinium avec pondération T1-T2 et séquence Flair : c'est l'examen le plus sensible mais il est moins disponible que le scanner. Il faut dans la mesure du possible privilégier l'IRM cérébrale. On peut ajouter si disponible l'IRM fonctionnelle (IRM de perfusion et de diffusion pour mieux caractériser les tumeurs). Il doit comporter au minimum des coupes sagittales en T1 et/ou axiales et coronales, des coupes axiales en T2 et en FLAIR et trois plans de coupe en T1 après injection de produit de contraste.
- Les examens radiologiques permettent :
  - de porter le diagnostic de tumeur cérébrale et donc d'éliminer les diagnostics différentiels;
  - de déterminer la localisation de la tumeur;
  - les caractéristiques : homogénéité, calcifications, nécrose, prise de contraste, effet de masse, œdème périlésionnel;
  - d'orienter vers la nature de la tumeur;
  - détecter l'existence de complications : hémorragie, hydrocéphalie, méningite carcinomateuse;
  - de guider la prise en charge (chirurgie, biopsie).

C. Diagnostic différentiel

- Il dépend du contexte (âge, comorbidité, rapidité de la maladie), de l'examen clinique (fièvre, signes infectieux) et des données de l'imagerie.
- En cas de doute : une biopsie est indispensable pour affirmer le diagnostic de tumeur cérébrale.
- Les différents diagnostics différentiels à envisager sont :
  - **un abcès cérébral**, notamment devant une prise de contraste en anneau, fine et régulière; le contexte infectieux (fièvre, endocardite, foyer ORL, dentaire, pulmonaire, urinaire) sont en faveur de ce diagnostic;
  - **un tuberculome** : une notion de contage, l'état vaccinal du patient seront précisés;
  - **une malformation artérioveineuse** : le diagnostic repose alors sur l'artériographie;
  - rarement un **accident ischémique d'évolution progressive** : sur un territoire vasculaire défini, l'IRM de diffusion couplée à l'angio-IRM est indiquée;
  - **une forme pseudo-tumorale d'une pathologie inflammatoire** (sclérose en plaques, neurosarcoïdose, neuro-Behçet…); la notion de poussées antérieures et le bilan systémique permettront souvent d'arriver au diagnostic; l'existence d'une prise de contraste en anneau ouvert est un argument pour l'origine démyélinisante des lésions.

Le diagnostic de tumeur cérébrale primitive repose avant tout sur l'analyse histologique d'un fragment tumoral obtenu par biopsie chirurgicale stéréotaxique ou lors d'un geste d'exérèse. 0

- En cas d'imagerie en faveur d'une métastase, un bilan étiologique sera réalisé. Les examens nécessaires dépendront du contexte. Dans ce cas précis, l'examen histologique de la métastase cérébrale n'est pas nécessaire si l'histologie de la tumeur primitive est accessible. 0

D. Complications

Les tumeurs cérébrales, primitives ou secondaires, exposent à de nombreux risques qu'il faut expliquer aux patients.

1. Hémorragie

- Une hémorragie peut être responsable d'une aggravation rapide des déficits d'un patient ou de la survenue de crises comitiales.
- Elle est plus fréquente avec certains types de tumeurs (métastases de mélanome, de choriocarcinome ou de cancer du rein) et peut être révélatrice.

2. Hydrocéphalie 0

- Elle résulte de l'obstruction des voies d'écoulement du LCR par la tumeur ou par la survenue d'une méningite carcinomateuse.
- Elle peut affecter une partie du système ventriculaire (par exemple hydrocéphalie triventriculaire par obstruction de l'aqueduc de Sylvius) ou l'ensemble de celui-ci (hydrocéphalie tétraventriculaire secondaire, par exemple à une obstruction des trous de Magendie et Luschka ou à un obstacle à la résorption du LCR secondaire à une méningite tumorale).
- Le traitement est étiologique reposant sur l'exérèse de la tumeur.
- En l'absence de traitement étiologique, le traitement d'une hydrocéphalie est essentiellement chirurgical.
- En cas d'hydrocéphalie obstructive, une ventriculocisternostomie endoscopique visant à faire communiquer le troisième ventricule avec les citernes de la base du crâne par l'intermédiaire d'une néocommunication chirurgicale en utilisant des techniques endoscopiques est indiquée.
- Une dérivation externe (drain dans la corne frontale d'un ventricule latéral connecté à un système de recueil externe) ou interne sont parfois indiquée.

3. Engagement 0

- L'engagement cérébral correspond au passage d'une partie du parenchyme cérébral à travers une structure rigide de l'encéphale (tente du cervelet, trou occipital…).
- Quatre grands types d'engagement sont possibles :
  - l'engagement temporal :
    - il correspond au passage de l'uncus et de l'hippocampe dans la fente de Bichat, entre le bord libre de la tente du cervelet et le tronc cérébral,

    - il doit être suspecté devant l'apparition d'une mydriase aréactive homolatérale puis d'une paralysie complète du nerf oculomoteur commun avec ptosis, mydriase aréactive, s'accompagnant d'une hémiparésie controlatérale à la tumeur,
    - l'évolution sans traitement peut se faire en quelques heures avec des troubles de conscience, le coma puis la mort ;
  - l'engagement sous-falcoriel :
    - il correspond à l'engagement du parenchyme sous la faux du cerveau,
    - le plus souvent asymptomatique ;
  - l'engagement central :
    - il correspond à l'engagement du diencéphale dans le passage tentoriel,
    - il se manifeste par une compression du tronc cérébral avec mydriase aréactive progressive, troubles de conscience, syndrome de décérébration, ataxie respiratoire puis décès ;
  - l'engagement des amygdales cérébelleuses dans le trou occipital :
    - il correspond à l'engagement des amygdales cérébelleuses à travers le trou occipital,
    - les signes cliniques sont : un torticolis et un port guindé de la tête,
    - son risque est la compression du bulbe qui entraîne une déficience respiratoire majeure ou une mort subite.

4. Méningite tumorale

- Elle résulte de l'extension aux espaces sous-arachnoïdiens d'une tumeur cérébrale ou correspond à une métastase méningée d'un cancer systémique.
- Le diagnostic est suspecté devant l'association de plusieurs signes neurologiques de topographie différente : une paralysie d'un nerf crânien, des douleurs cervicales ou dorso-lombaires diffuses, fluctuantes, de type neurogène; des troubles de la marche, des céphalées.
- Le diagnostic repose sur la ponction lombaire : elle retrouve des cellules tumorales dans le LCR et/ou une protéinorrachie > 1 g/l.
- Elle doit être répétée au moins deux fois en cas de négativité.
- L'IRM peut mettre en évidence des nodules tumoraux ou des prises de contraste anormales.
- Le pronostic est gravissime, de l'ordre de 2 à 3 mois.

5. Pathologie thromboembolique

- Fréquent (un tiers des patients atteints de glioblastome).
- Favorisée par les gestes chirurgicaux et l'immobilisation.
- Le risque essentiel est l'embolie pulmonaire.

6. Complications infectieuses

- Elles sont souvent liées à des troubles de déglutition (pneumopathie d'inhalation) liées à l'évolution de la maladie ou lors d'une crise comitiale.
- Les traitements peuvent également être responsables d'agranulocytose favorisant les complications infectieuses.

7. État de mal épileptique

Il est favorisé par une poussée de la maladie, une hémorragie intracérébrale ou un oubli de prise des antiépileptiques.

8. Poussée d'hypertension intracrânienne

Elle est favorisée également par une hémorragie intratumorale, une méningite carcinomateuse.

9. Troubles visuels

- Avec risque de cécité bilatérale.
- Secondaire à l'atrophie des nerfs optiques.

10. Complications iatrogènes

- Post-chirurgicales : infectieuses (abcès, méningite), thromboemboliques, neurologiques.
- Post-radiothérapie : radionécrose, leucoencéphalopathie, exacerbation de l'HTIC pendant l'irradiation.
- Post-chimiothérapie : neutropénie, thrombopénie (temozolomide), protéinurie, hypertension artérielle, insuffisance rénale (bevacizumab).

V. TRAITEMENT

Les **objectifs de la prise en charge** sont :

- établir le diagnostic et le type histologique du cancer ;
- annoncer le diagnostic conformément aux préconisations du dispositif d'annonce ;
- déterminer le stade de la maladie pour guider la prise en charge et le choix de la stratégie thérapeutique ;
- rechercher les comorbidités et les contre-indications aux traitements ;
- apporter l'information nécessaire afin que le patient participe à sa prise en charge ;
- conduire le traitement le plus adapté ;
- prendre en charge les complications liées à la maladie ou aux traitements ;
- préserver la qualité de vie et proposer un soutien au patient et à son entourage ;
- accompagner le patient dans l'acquisition et le maintien des compétences dont il a besoin pour participer à sa prise en charge et gérer au mieux sa maladie ;
- le traitement sera déterminé de façon collégiale lors d'une réunion de concertation pluridisciplinaire associant chirurgien, radiologue, radiothérapeute, neurologue, oncologue médical et pathologiste, en prenant en compte les souhaits, l'état général et les fonctions neurologiques du patient (ou la personne de confiance si la patient n'est pas en état de donner son consentement). 0 0

A. Traitements symptomatiques

Ils ont pour objectif de garantir la meilleure qualité de vie possible.

0

1. Corticothérapie

- Les corticoïdes constituent un traitement symptomatique de base.
- Prescription de la dose minimale efficace adaptée à sa situation avec le souci d'obtention de moins d'effets secondaires possibles
- Leur dose quotidienne permet d'évaluer simplement l'évolution de la maladie.
- Les corticoïdes agissent sur l'œdème péritumoral permettant une réduction de l'hypertension intracrânienne et une amélioration symptomatique rapide.
- Souvent prescrit au long cours avec effets secondaires fréquents (aspect cushingoïde, myopathie, complications psychiatriques, ostéoporose, ostéonécrose aseptique des têtes fémorales, hémorragies et perforations digestives).

Conduite à tenir en cas d'hypertension intracrânienne

En cas d'hypertension intracrânienne symptomatique :

- réaliser un fond d'œil à la recherche d'un œdème papillaire ;
- réaliser un scanner cérébral ou, mieux, une IRM cérébrale à la recherche d'une lésion expansive, hydrocéphalie, œdème cérébral (la ponction lombaire est formellement contre-indiquée avant la réalisation de l'imagerie) ;
- associer en urgence :
  - un traitement médical :
    - position semi-assise 30 à 40°, tête droite,
    - mannitol (solution à 10 ou 20 %) : 5 g/10 kg en 30 min à répéter toutes les 4 à 6 heures,
    - restriction hydrique,
    - corticoïdes en cas d'œdème péritumoral : *Solumédrol* 2 mg/kg/jour,
    - maintenir la pression artérielle moyenne autour de 100 mmHg,
    - furosémide : 40 mg IV/jour ;
  - un traitement chirurgical : traitement étiologique ou drainage ventriculaire externe, dérivations internes du LCR.

2. Traitement antiépileptique

- Leurs indications sont : à titre prophylactique pendant la période périopératoire et chez les patients ayant présenté une crise inaugurale ou continuant à souffrir de crises itératives.
- Les médicaments le plus fréquemment utilisés sont l'acide valproïque et la carbamazépine.
- Ils seront prescrits à dose progressive, souvent en association, et nécessitent une surveillance des effets secondaires.

3. Autres traitements symptomatiques

- Divers traitements peuvent être nécessaires au cours de l'évolution d'une tumeur cérébrale maligne :
  - anticoagulants ;

– antalgiques ;
– antiémétiques ;
– protecteurs gastriques ;
– antiœdémateux autres que les corticoïdes (*Mannitol*, *Diamox*) en particulier lors des poussées d'HTIC.

- Maintien à domicile (hospitalisation à domicile) avec lit médicalisé ou sinon maison médicalisée et inclusion dans un réseau de soins.
- Prise en charge sociale coordonnée par l'assistant social : auxiliaire de vie, allocation personne handicapée.
- Prise en charge psychologique du patient et de la famille : soutien psychologique, anxiolytiques, antidépresseurs.

B. Chirurgie

La chirurgie a plusieurs objectifs :

- **objectif diagnostique** par biopsie stéréotaxique ou exérèse ;
- **objectif antitumoral** : chez les patients opérables :
  – indiquée dans toutes les tumeurs bénignes et dans les tumeurs malignes à l'exception des lymphomes cérébraux primitifs ;
  – elle est rarement de type R0 (microscopiquement) complète ;
- **objectif symptomatique** : elle permet une amélioration symptomatique rapide ;
- les complications (déficit postopératoire, infection…) sont rares ;
- la mortalité est inférieure à 5 %.

C. Radiothérapie

- La radiothérapie est un traitement utilisé dans la plupart des tumeurs malignes.
- Ses modalités varient selon le type tumoral et la localisation.
- Le volume tumoral est défini au mieux par l'IRM en pondération T1 et T2, l'IRM de diffusion et l'IRM de perfusion.
- On distingue :
  – **l'irradiation encéphalique totale** : ses effets secondaires en limitent les indications ;
  – **la radiothérapie externe focale conventionnelle** : l'irradiation se fait généralement par trois faisceaux convergeant sur la lésion ;
  – **la radiothérapie conformationnelle** qui permet une collimation optimale de la lésion dans l'optique de limiter la dose de radiations délivrées aux structures cérébrales les plus fragiles ;
  – **la radiochirurgie en conditions stéréotaxiques**, reposant sur l'administration en une ou plusieurs séances d'une irradiation très focalisée, permet le traitement très précis de petites lésions (en général diamètre < 3 cm) ;
  – les complications de la radiothérapie peuvent être : la radionécrose cérébrale, la démence, les neuropathies touchant les nerfs crâniens.

D. Chimiothérapie

- Les tumeurs cérébrales primitives sont peu chimiosensibles sauf les lymphomes cérébraux primitifs, les choriocarcinomes, les médulloblastomes et les oligodendriogliomes de haut grade.

- Les médicaments utilisés par les tumeurs gliales sont :
  - **les alkylants** : temozolomide dont le métabolisme n'est pas modifié par les nombreux inducteurs enzymatiques parmi les antiépileptiques. Le temozolomide est plus actif chez les patients avec methylation du promoteur du gène codant la MGMT (méthyl-guanine méthyl transferase) impliquée dans les réparations des lésions de l'ADN ;
  - **les inhibiteurs de la topoisomérase I** : irinotécan ;
  - **les nitro-urée** : lomustine, procarbazine ;
  - **les antiangiogéniques** : bevazicumab (anticorps monoclonal ciblant le VEGF).

VI. PRINCIPAUX TYPES DE TUMEURS PRIMITIVES INTRACRÂNIENNES

A. Gliomes

1. Généralités

- Les gliomes sont des tumeurs incluant les tumeurs astrocytaires et oligodendrogliales.
- La classification actuelle de l'OMS considère selon l'origine cellulaire de la prolifération les astrocytomes de grade II et III, les glioblastomes, les oligodendrogliomes et les tumeurs mixtes (oligoastrocytomes).
- Les tumeurs gliales sont divisées en deux grands groupes d'évolutivité différente :
  - d'une part **les gliomes de bas grade** comprenant :
    - les astrocytomes de grade I ou astrocytomes pilocytiques,
    - les astrocytomes de grade II,
    - les oligodendrogliomes,
    - les oligoastrocytomes ;
  - d'autre part **les gliomes de haut grade** comprenant :
    - les astrocytomes anaplasiques (grade III),
    - les glioblastomes (astrocytomes de grade IV),
    - les oligodendrogliomes anaplasiques,
    - les oligastrocytomes anaplasiques.

2. Biologie moléculaire et gliomes

- Il existe des anomalies moléculaires sur des gènes suppresseurs de tumeur : délétion ou mutation d'un gène inhibant dans une cellule normale l'activation du cycle cellulaire, par exemple *P53* ou *RB*.
- Il existe des anomalies moléculaires sur des proto-oncogènes : modifications de l'expression de gènes codant des facteurs de croissance et leurs récepteurs (PDGF, EGFR…) et impliqués dans la prolifération cellulaire.
- Il existe enfin des délétions des chromosomes 1p et 19q, associées à un meilleur pronostic et à une meilleure chimiosensibilité dans les oligodendrogliomes.

3. Gliomes de bas grade

a) Généralités

- L'âge moyen de survenue est de 35 à 45 ans.
- La tumeur peut être longtemps asymptomatique.

- Révélation fréquente par des crises comitiales partielles ou généralisées en particulier pour les oligodendrogliomes de bas grade. 0
- Un déficit neurologique peut être présent en cas de passage vers le haut grade.

b) Imagerie

- La topographie est le plus souvent hémisphérique périphérique chez l'adulte, thalamique chez l'enfant ou l'adulte jeune.
- L'oligodendrogliome de bas grade est fréquemment localisé au niveau du lobe frontal.
- Le scanner cérébral peut être normal ou révèle une plage hypodense souvent mal limitée.
- L'IRM montre une lésion généralement hypo-intense en T1 et hyper-intense en T2 ou en FLAIR (*fig. 146-1*). Pas ou peu de prise de contraste.
- Une prise de contraste doit faire fortement suspecter une transformation anaplasique.

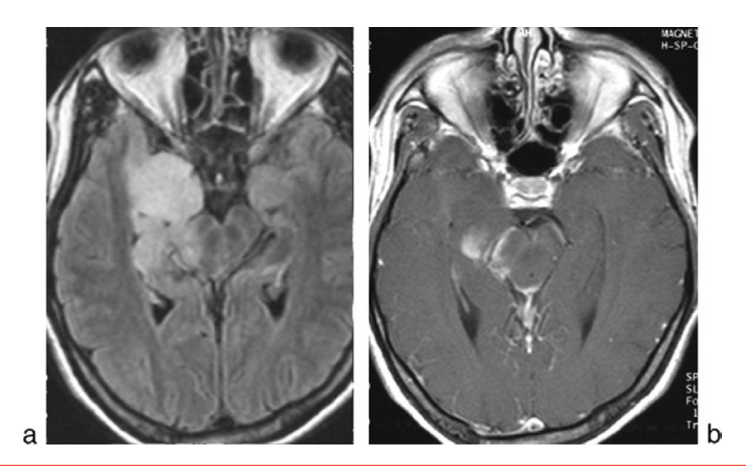


Fig. 146-1. Gliome temporal droit de bas grade. Processus tumoral hyperintense sur la séquence FLAIR de l'IRM (a). Faible prise de contraste en T1 (b) et mise en évidence d'une dissémination leptoméningée (prise de contraste autour du tronc cérébral).
Source : *Neuro-imagerie diagnostique*, par J.-L. Dietemann. Elsevier Masson, Paris, 2007.

- Calcifications périphériques inconstantes, fréquentes en cas de transformation anaplasique ou d'oligodendriogliome.
- Œdème périlésionnel minime sauf dans les formes transformées.
- L'astrocytome pilocytique (gliome de grade I) se présente comme une lésion de topographie cérébelleuse, thalamique et au niveau du tronc cérébral avec prise de contraste constante, homogène et bien limitée avec composante kystique.
- Le gliome de bas grade se présente comme une lésion hypodense au scanner avec hyposignal en T1 et hypersignal en T2 à limite nette sans prise de contraste à l'IRM (possible en cas de gliome de grade élevé) de topographie hémisphérique périphérique (chez l'adulte) ou thalamique (chez l'enfant et l'adulte jeune).

c) Traitement

- Chirurgie et radiothérapie adjuvante.
- Chimiothérapie en cas de récidive.

d) Évolution

- Évolution lente pendant plusieurs années.
- Risque d'évolution vers un gliome de haut grade (transformation anaplasique) et risque d'infiltration diffuse (gliomatose secondaire).

e) Pronostic

- La survie moyenne des gliomes de bas grade est de l'ordre de 5 à 7 ans pour les astrocytomes, 12 à 16 ans pour les oligodendrogliomes et intermédiaire pour les tumeurs mixtes.
- Dans les formes évoluant vers les formes anaplasiques, la médiane de survie est de 3 à 4 ans.

4. Oligodendrogliomes anaplasiques

a) Généralités

- Ce sont des gliomes de haut grade.
- Ces tumeurs peuvent survenir *de novo* ou résulter du passage à l'anaplasie d'un oligodendrogliome de bas grade.
- Ils surviennent plus tard que les oligodendrogliomes de bas grade (vers 50 ans).

b) Imagerie

Apparition d'une prise de contraste (néoangiogenèse) qui témoigne du haut grade de la tumeur (*fig. 146-2*).

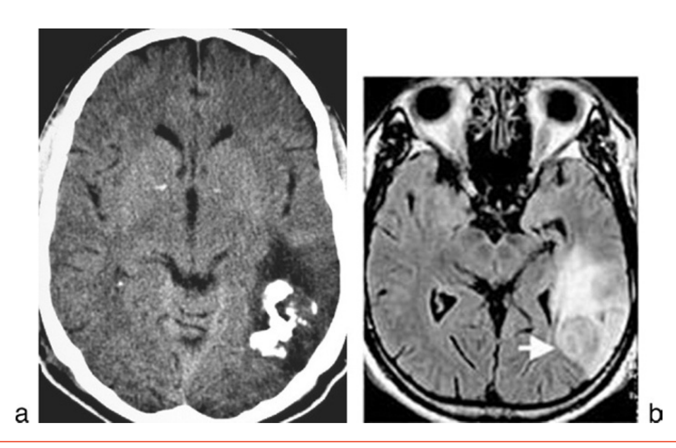


Fig. 146-2. Oligodendrogliome anaplasique temporo-occipital gauche avec calcifications intratumorales sur le scanner (image a) et prise de contraste hétérogène sur la séquence FLAIR de l'IRM (image b).
Source : *Neuro-imagerie diagnostique*, par J.-L. Dietemann. Elsevier Masson, Paris, 2007.

c) Traitement

- Chirurgie visant une exérèse macroscopiquement complète.
- Radiothérapie externe et la chimiothérapie.
- Chimiosensibilité accrue en présence de perte d'hétérozygotie 1p, 19q.

d) Pronostic

Le taux de survie à 5 ans varie entre 25 % et 50 %.

5. Astrocytome anaplasique et glioblastome multiforme

a) Généralités

- Ce sont les tumeurs cérébrales primitives les plus fréquentes chez l'adulte.
- Les glioblastomes sont environ 4 fois plus fréquents que les astrocytomes anaplasiques et représentent environ 25 % des tumeurs cérébrales primitives de l'adulte.

- L'âge moyen de survenue est > 45 ans.
- La tumeur peut ici encore survenir *de novo* ou résulter de l'évolution d'un astrocytome de bas grade.
- Les symptômes sont récents et rapidement évolutifs (décès survenant par engagement ou plus rarement par atteinte leptoméningée).

b) Imagerie

- La topographie est ubiquitaire, le plus souvent hémisphérique non périphérique.
- Ce sont des lésions mal limitées, hétérogènes, se rehaussant après injection et entourées d'un œdème péritumoral souvent important (zone de prise de contraste irrégulière en anneau entourant des foyers d'allure nécrotique) (*fig. 146-3*).

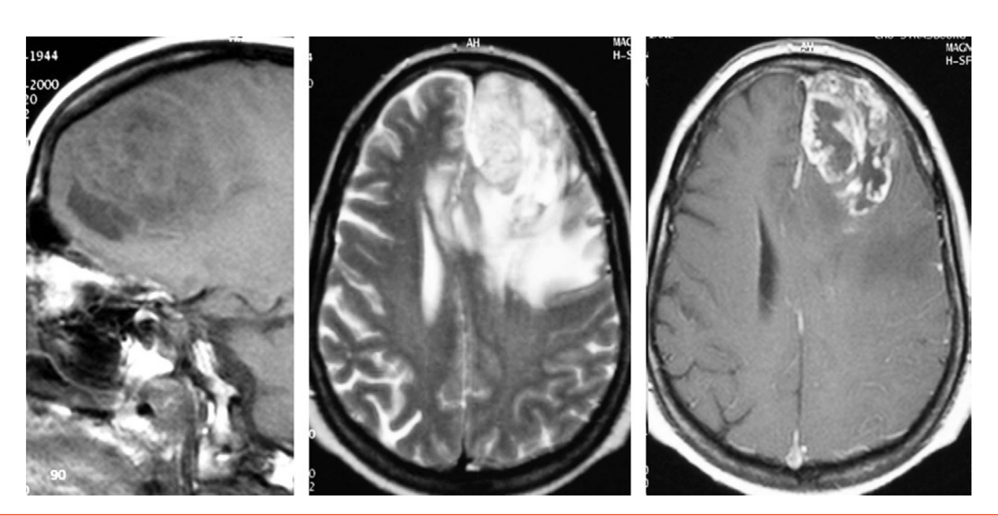


Fig. 146-3. Glioblastome frontal gauche.
Source : *Neuro-imagerie diagnostique*, par J.-L. Dietemann. Elsevier Masson, Paris, 2007.

c) Traitement

- Il repose sur une association chirurgie-radiochimiothérapie.
- Chirurgie : une exérèse aussi complète que possible sera proposée dans tous les cas possibles.
- Radiothérapie adjuvante associée à la chimiothérapie par temozolomide prescrit pendant toute la durée de la radiothérapie et pendant 5 jours tous les 28 jours pendant 6 mois après la fin de la radiothérapie.
- Radiothérapie conformationnelle en cas de tumeur primitive : 55 Gy pour les tumeurs de bas grade, 60 Gy pour celles de haut grade.
- La chimiothérapie par temozolomide est utilisée en cas de récidive ou de progression. L'association par bevacizumab et irinotécan prolonge la survie de quelques mois en cas d'échec du temozolomide.

d) Pronostic

La médiane de survie est très sombre : environ 3 ans pour les astrocytomes anaplasiques et 1 an pour les glioblastomes.

B. Méningiomes

1. Généralités

- Les méningiomes sont plus fréquents chez la femme.
- Leur incidence augmente avec l'âge et touche surtout les adultes (40–50 ans).

- La topographie : essentiellement au niveau de la convexité puis la base du crâne et la fosse postérieure.
- Souvent asymptomatiques.
- Les méningiomes de la convexité peuvent entraîner une hémiparésie ou des troubles sensitifs hémicorporels.
- Les méningiomes du sinus caverneux associent généralement des atteintes des paires crâniennes (atteinte du V et des nerfs oculomoteurs).

2. Imagerie (*fig. 146-4*)

- Au scanner, un méningiome apparaît comme une lésion isodense bien limitée, se rehaussant de façon précoce, homogène et intense après injection de produit de contraste avec prolongement méningé (signe de la queue).
- L'os en regard peut être condensé si infiltré.
- L'IRM montre une lésion avec signal hypo- ou isointense en T1, isointense en T2, avec un rehaussement intense et diffus après injection de gadolinium.
- L'œdème péritumoral est souvent modéré.

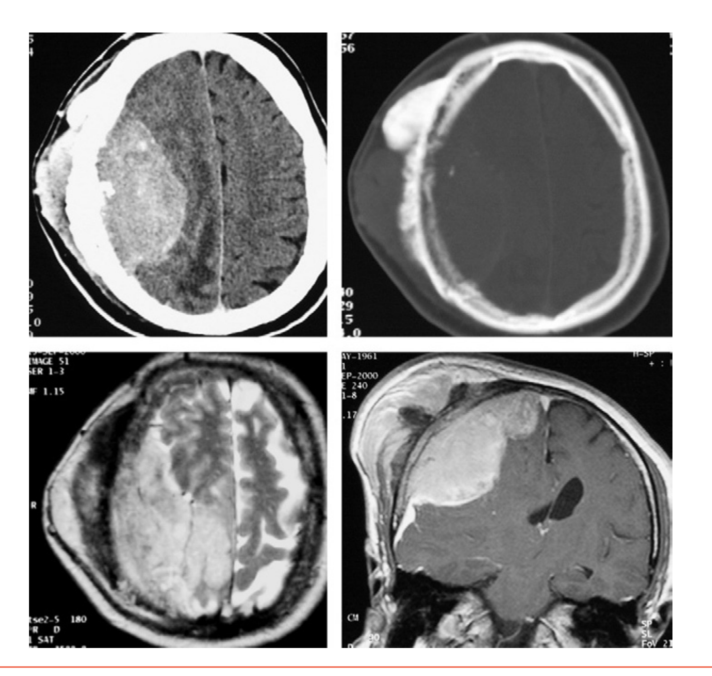


Fig. 146-4. Méningiome frontal droit.
Source : *Neuro-imagerie diagnostique*, par J.-L. Dietemann. Elsevier Masson, Paris, 2007.

3. Traitement

La prise en charge des méningiomes repose avant tout sur l'exérèse chirurgicale.

C. Lymphomes cérébraux primitifs

1. Généralités

- Ils surviennent à tout âge, sauf chez l'immunodéprimé où il apparait préférentiellement vers 30 ans.
- Dans la majorité des cas, le lymphome est de type B à grandes cellules.

2. Imagerie

- Ce sont des lésions périventriculaires se rehaussant de manière dense et homogène après injection de produit de contraste (*fig. 146-5*).

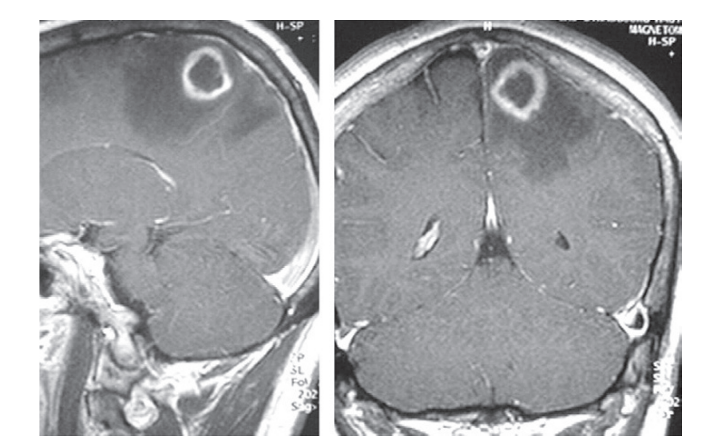


Fig. 146-5. Lymphome pariétal gauche avec prise de contraste annulaire, centre nécrotique et œdème périlésionnel sur l'IRM séquence T1.
Source : *Neuro-imagerie diagnostique*, par J.-L. Dietemann. Elsevier Masson, Paris, 2007.

- Le lymphome peut disparaître après une prise de corticoïdes, même minime.
- Éviter la prescription de corticoïdes avant la biopsie. O

3. Traitement

- Corticoïdes : ils possèdent une action antitumorale importante.
- Traitement spécifique : il repose sur l'association de chimiothérapie systémique à base de méthotrexate IV à hautes doses et de radiothérapie de l'encéphale *in toto*.

4. Pronostic

- La survie à 5 ans est de 20 % à 30 % des cas.

D. Adénomes hypophysaires ITEM 220

1. Généralités

- Ces tumeurs sont fréquentes.
- Elles représentent 10 % des tumeurs cérébrales primitives de l'adulte.
- On classe en adénomes non sécrétants (un quart des cas) et en adénomes sécrétants.
- L'hormone synthétisée peut être : prolactine, hormone de croissance (adénome somatotrope), LH et FSH (gonadotrope), ACTH (corticotrope), TSH (thyréotrope).
- Particularités cliniques :
  – un syndrome d'hypersécrétion hormonale peut être au premier plan : aménorrhée-galactorrhée, syndrome de Cushing ou d'hyposécrétion hormonale ;
  – les signes neurologiques sont essentiellement visuels (hypertension intracrânienne, hémianopsie bitemporale) et peuvent aussi traduire une atteinte des paires crâniennes par envahissement du sinus caverneux… ;
  – il faut réaliser un bilan hormonal complet (FSH, LH, prolactine, cortisol…)

2. Imagerie

- Le diagnostic repose sur une IRM comportant des coupes millimétriques centrées sur la selle turcique dans les différents plans de l'espace (sagittal, coronal) avec injection de gadolinium.
- Les macroadénomes sont en isosignal T1, hypersignal T2 se rehaussant après injection (*fig. 146-6*).
- Le microadénome est hypo- ou isointense en T1, hyperintense en T2 et hypointense en T1 après injection de gadolinium par rapport à l'hypophyse (*fig. 146-7*).




Fig. 146-6. Macroadénome hypophysaire isontense en T1 (a) se réhaussant modérément après injection de gadolinium (b).
Source : *Neuro-imagerie diagnostique*, par J.-L. Dietemann. Elsevier Masson, Paris, 2007.

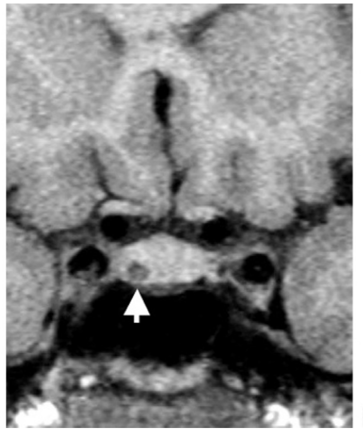



Fig. 146-7. Microadénome à prolactine hypointense en T1 par rapport à l'hypophyse (a), même après injection de gadolinium (b). Il apparaît hyperintense en T2.
Source : *Neuro-imagerie diagnostique*, par J.-L. Dietemann. Elsevier Masson, Paris, 2007.

3. Traitement

- Chirurgical en première intention par voie transphénoïdale sauf pour l'adénome à prolactine pour lequel un traitement médical par agoniste dopaminergique est d'abord proposé.
- Les déficits endocriniens associés sont traités par hormonothérapie substitutive adaptée à chaque cas.

E. Épendymome

- Il se situe au niveau du système ventriculaire ou du canal spinal.
- La prise de contraste est intense, homogène et bien limitée (*fig. 146-8*).
- Il n'y a pas d'œdème périlésionnel.

F. Médulloblastome

- Il touche l'enfant et l'adulte jeune.
- La topographie est typiquement le cervelet.
- Lésion hyperdense spontanément au scanner avec prise de contraste bien limitée, effet de masse fréquent (*fig. 146-9*).
- La nécrose et les calcifications sont inconstantes.
- L'évolution spontanée se fait une hydrocéphalie non communicante avec nécessité de dérivation externe.
- Le traitement repose sur la chirurgie combinée à la radiothérapie.

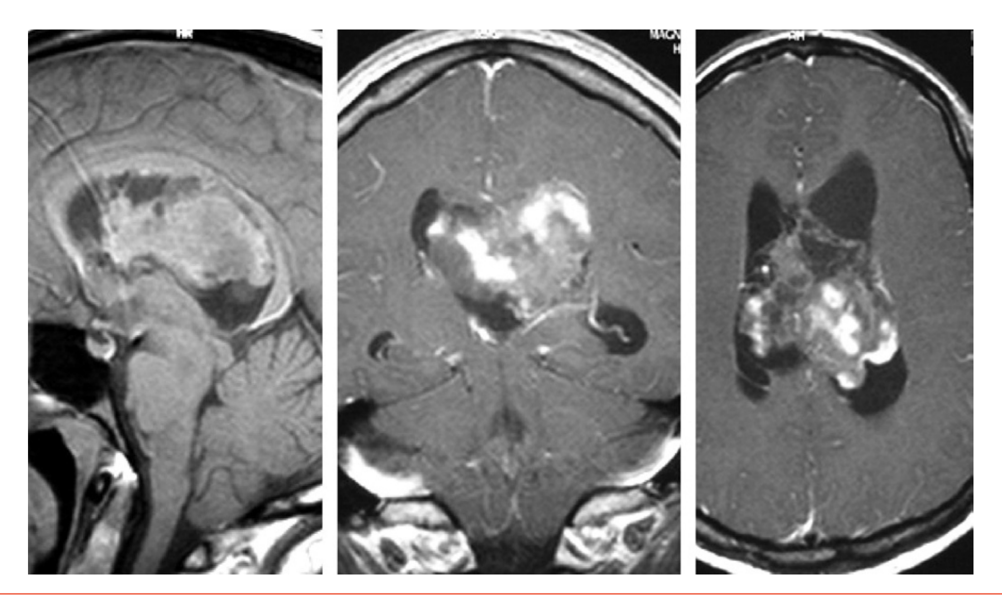


Fig. 146-8. Épendymome du ventricule latéral gauche.
Source : *Neuro-imagerie diagnostique*, par J.-L. Dietemann. Elsevier Masson, Paris, 2007.



Fig. 146-9. Aspect caractéristique d'un médulloblastome.
Source : *Neuro-imagerie diagnostique*, par J.-L. Dietemann. Elsevier Masson, Paris, 2007.

G. Crâniopharyngiome

- Dérivant de l'épithélium pharyngé de la poche de Rathke (vestige du tractus pharyngohypophysaire primitif), cette tumeur est essentiellement représentée chez l'enfant.
- À l'imagerie, elle est suspectée devant une lésion suprasellaire généralement calcifiée.

H. Métastases cérébrales

1. Généralités

- Les métastases cérébrales sont les causes les plus fréquentes de tumeurs cérébrales.
- Environ 75 % des métastases cérébrales sont multiples.
- Origine : cancer bronchopulmonaire, cancer du sein essentiellement, plus rarement cancer digestif, du rein ou un mélanome.
- Quand les métastases cérébrales sont révélatrices, la tumeur primitive est très souvent un cancer du poumon.

2. Diagnostic radiologique

- Les signes sont le plus souvent peu spécifiques.
- **Le scanner sans injection** : montre une ou plusieurs lésions hypo-, iso- ou hyperdenses se rehaussant après injection de produit de contraste dans 90 % des cas (*fig. 146-10*).

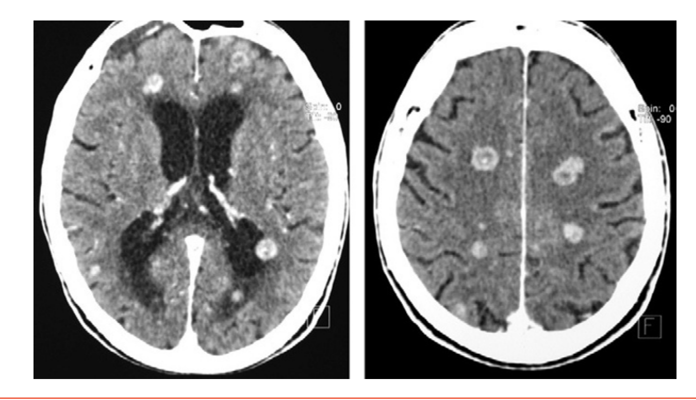


Fig. 146-10. Multiples métastases cérébrales au scanner.
Source : *Neuro-imagerie diagnostique*, par J.-L. Dietemann. Elsevier Masson, Paris, 2007.

- Les métastases sont fréquemment entourées d'un volumineux œdème péritumoral.
- Elles peuvent être hémorragiques, calcifiées ou kystiques.

- Les métastases cérébrales hémorragiques se rencontrent en cas de mélanomes, de cancer du rein, cancer bronchique, cancer du sein, choriocarcinome.

- L'IRM est plus sensible que le scanner.

- Les lésions apparaissent généralement hypo-intenses en T1 et hyperintense en T2 entourées d'un œdème hyperintense en T2 et en FLAIR, et se rehaussent sur les séquences T1 après injection de gadolinium.

- Les hémorragies et les métastases de mélanome apparaissent hyperintenses en T1 et hypointense en T2 (*fig. 146-11*).

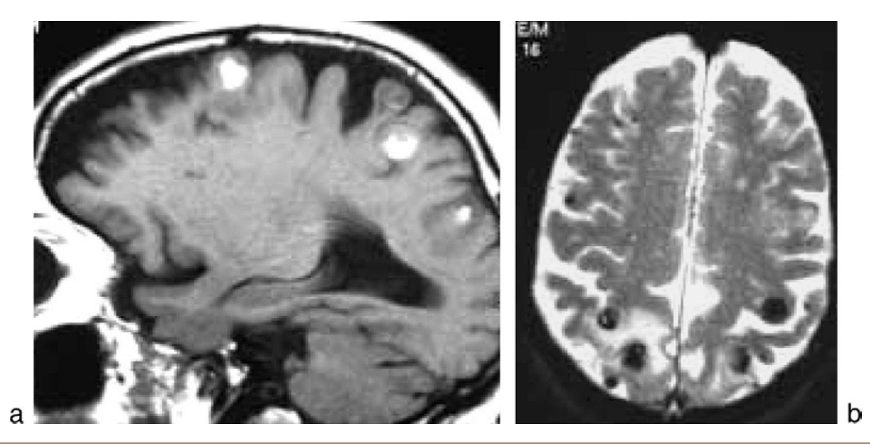


Fig. 146-11. Métastases multiples de mélanomes apparaissant hyperintenses en T1 (a) et hypointenses en T2 (b).
Source : *Neuro-imagerie diagnostique*, par J.-L. Dietemann. Elsevier Masson, Paris, 2007.

3. Traitement

- Il doit viser non seulement à l'amélioration de la survie si possible, mais aussi à l'amélioration de la qualité de vie (éviter les déficits neurologiques).

- **Chirurgie** :
  - elle est indiquée chez les patients présentant une lésion accessible sans risque fonctionnel ;
  - en cas de métastases multiples (3 ou moins), un geste chirurgical est parfois envisagé ;
  - elle est effectuée en cas de métastase isolée et si le cancer primitif reste relativement contrôlé ;
  - elle sera suivie d'une irradiation encéphalique *in toto*.
- **Radiothérapie conventionnelle** :
  - une radiothérapie conventionnelle, qui peut être administrée sur le lit tumoral ou plus souvent sur l'ensemble de l'encéphale, améliore le taux de contrôle local et la survie chez les patients opérés ;
  - le traitement standard : encéphale *in toto*, 30 Gy en 10 fractions de 3 Gy ;
  - elle est aussi indiquée chez les patients présentant des métastases multiples non opérables.
- **Radiochirurgie** :
  - technique de radiothérapie où la convergence de multiples faisceaux de petites dimensions concentrent la dose dans de petits volumes bien circonscrits ;
  - elle permet de délivrer une séance de radiothérapie avec la plus grande précision pour minimiser la dose délivrée aux tissus adjacents et ainsi éviter les zones de surdosage ;
  - c'est une alternative valide à la chirurgie pour les petites lésions (3 cm ou moins), notamment chez des patients présentant un état général médiocre ;
  - les contre-indications sont : proximité des voies optiques (risque de nécrose du chiasma) et tumeur de la fosse postérieure responsable d'hydrocéphalie.
- **Chimiothérapie** : elle sera adaptée à l'histologie de la tumeur primitive.

Fiche **Dernier tour**

Tumeurs intracrâniennes

Épidémiologie

Adulte : 70 % sus-tentorielles	Enfant : 70 % sous-tentorielles
Métastases cérébrales : – cancer du poumon (++) – cancer du sein (++) – cancer digestif, rénal, mélanome Gliomes Méningiomes Schwannomes	Astrocytomes pilocytiques Médulloblastomes Épendymome

Circonstances de découverte : trois grands syndromes

- **Syndrome d'hypertension intracrânienne** 0 : céphalées matinales, vomissements, paralysie du VI, œdème papillaire au fond d'œil 0, troubles de conscience, fréquentes dans les localisations sous-tentorielles.
- **Crises comitiales** 0 : partielles ou généralisées ou avec généralisation secondaire, révélant souvent un gliome de bas grade.
- **Déficit neurologique focal** : dépend de la localisation de la tumeur et donc a une valeur localisatrice 0.
- **En cas d'adénome hypophysaire** : signes endocriniens, troubles visuels : hémianopsie bitemporale par compression du chiasma optique, atteinte des nerfs crâniens en cas d'envahissement latéral avec atteinte du II, IV, VI et du trijumeau.

Diagnostic

- Guidé par le scanner sans et avec injection de produit de contraste.
- L'IRM est l'examen radiologique de choix : pondération T1 et T2 avec injection de produit de contraste et séquence Flair 0.
- Le diagnostic est affirmé par l'examen histologique d'une biopsie ou dune pièce de résection 0.

Prise en charge *(fig. 146-12)*

- En urgence (urgence diagnostique voire thérapeutique) avec surveillance neurologique rapprochée.
- Bilan radiologique : IRM cérébrale (si indisponible : scanner cérébral).
- EEG et bilan biologique (ionogramme) en cas de confusion ou de crises comitiales.
- Traitement antiépileptique et antiœdémateux à base de corticoïdes selon l'urgence.
- Avis du neuro-oncologue ou du neurochirurgien.
- En cas de suspicion de tumeur cérébrale à l'issue du bilan clinique et paraclinique : hospitalisation en milieu spécialisé, information du patient sur l'hypothèse, la nécessité d'une prise en charge en milieu spécialisé, et des buts, risques et limites de la ou des procédures qui lui seront proposées lors de la réunion de concertation pluridisciplinaire 0.
- Le diagnostic ne pourra être affirmé qu'après examen anatomopathologique, sur un fragment tumoral obtenu soit par biopsie, soit à l'occasion d'une exérèse tumorale 0.
- Le traitement spécifique dépendra du type histologique, de la localisation, du volume et l'état général du patient :
  – la majorité des gliomes seront traités par une résection chirurgicale si techniquement possible ;

Fiche Dernier tour

HTIC ou crise comitiale ou déficit neurologique focale

↓

– Examen neurologique complet
– Scanner cérébral sans et avec injection de produit de contraste
– IRM cérébrale : T1 (avant et après injection de gadolinium), T2, Flair +/– diffusion et perfusion

Traiter une urgence médicale :

– antiépileptiques si convulsion
– corticoïdes, mannitol si HTIC
– dérivation si hydrocéphalie

Métastases cérébrales

↓

Bilan étiologique

↓

Biopsie du primitif ou d'une métastases plus accessible

↓

Biopsie ou exérèse d'une métastase cérébrale

Tumeur cérébrale primitive

↓

Biopsie ou exérèse en fonction de la résécabilité

↓

Traitement en fonction de l'histologie

Fig. 146-12. Prise en charge.

– une radiothérapie voire une chimiothérapie peut être nécessaire après la chirurgie ;
– les lymphomes cérébraux primitifs seront traités par une irradiation et une chimiothérapie à base de méthotrexate.

■ Les métastases cérébrales seront traités par :
– chirurgie si unique, de petite taille et si la maladie extracérébralest contrôlée ;
– radiothérapie totale ou localisée ;
– radiochirurgie si peu nombreuse et de petite taille ;
– chimiothérapie dans les autres cas.

Complications

■ Directement liées à la tumeur : hémorragie, hydrocéphalie, engagement (temporal, sous-falcoriel, central, amygdales cérébelleuses), méningite tumorale, état de mal épileptique, poussée d'HTIC, déficit visuel.

■ Indirectement liées à la tumeur : thrombose veineuse, infection, isolement socioprofessionnel, iatrogènes (infection…).

Fiche Dernier tour

Différentes tumeurs

Type	Clinique	Imagerie	Évolution	Traitement
Métastases cérébrales				
Le plus souvent : – cancer poumon – cancer du sein Puis : – mélanome – cancer rénal – cancer digestif – chorio-carcinome	– Peut être longtemps asymptomatiques – Crise comitiales – Rares – Signes de localisation +++	– Lésion hypo- ou isodense avec prise de contraste homogène – Œdème périlésionnel le plus souvent périphérique et multiples – Si hémor-ragiques : • mélanome • cancer rénal • choriocarcinome – Plus rarement : cancer du sein et du poumon	La présence de métastases cérébrales est un facteur de mauvais pronostic quel que soit le type de cancer	– Exérèse chirurgicale si unique et maladie extracérébrale stable – Radio-chirurgie si lésion < 3 cm – Radiothérapie *in toto* – Chimiothérapie
Gliome				
Astrocytome grade I et II	– Âge moyen : 40–50 ans – Asympto-matique – Crises comitiales – Signes déficitaires	– Masse hypo-isodense – Pas de prise de contraste	– Lente – Risque de passage en haut grade – Risque de gliomatose	– Exérèse chirurgicale complète – Radiothérapie
Astrocytome de grade III et IV	– Âge moyen : 40–60 ans – HTIC – Signes déficitaires	– Masse hypodense mal limitée – Prise de contraste intense hétérogène – Œdème périlésionnel – Effet de masse	– Rapide – Médiane de survie = 1 an pour les grades IV = 3 ans pour les grades III	– Exérèse chirurgicale – Radiochimio-thérapie – Si récidive ; chimiothérapie (temodal, bevacizumab-irinotecan) – Corticoïdes – Antiépilepti-ques
Oligodendro-gliome	– Crises comitiales fréquentes – Signes déficitaires	– Hypodensité – Prise de contraste si grade III – Calcifications	– Lente – Médiane de survie : 3–5 ans	– Exérèse chirurgicale – Radiothérapie – Chimiothérapie
Médullo-blastome	– Patient jeune – Localisation cérébelleuse	Lésion hyperdense spontanément au scanner avec prise de contraste bien limitée, effet de masse fréquent	Risque d'hydro-céphalie obstructive	Chirurgie

Fiche Dernier tour

Type	Clinique	Imagerie	Évolution	Traitement
Tumeurs intracrâniennes extracérébrales				
Méningiomes	– Femme 40-50 ans – Crises comitiales ou signes déficitaires en fonction de la localisation – Souvent asymptomatique	– Isodense – Prise de contraste homogène – Calcifications – Altérations osseuses en regard – Œdème modéré	Bon pronostic	– Chirurgie ++ – Radiothérapie si chirurgie impossible
Lymphome cérébral primitif				
Lymphome B à grandes cellules	– 30 ans – Immuno-dépression	Localisation périventriculaire se rehaussant de manière dense et homogène après injection de produit de contraste	Survie à 5 ans : 25 %	– Corticoïdes – Chimio-thérapie IV et intrathécale – Radiothérapie céphalique *in toto*
Tumeurs hypophysaires				
Adénome hypophysaire	– Troubles visuels – Dysfonction hormonale en fonction du type d'adénome	– IsoT1 et hyperT2 si macroadénome – hypoT1 sans rehaussement et hyperT2 si microadénome	Bon	Chirurgie

This page intentionally left blank

ITEM 147

Cancer du col de l'utérus, tumeur du corps utérin

	Tour 1	Tour 2	Tour 3	Dernier tour
Date				

OBJECTIF

- Diagnostiquer une tumeur du col utérin et du corps utérin.

LIENS TRANSVERSAUX

ITEM 138 Cancer : épidémiologie, cancérogenèse, développement tumoral, classification.

ITEM 139 Facteurs de risque, prévention et dépistage des cancers.

ITEM 140 Diagnostic des cancers : signes d'appel et investigations paracliniques ; stadification ; pronostic.

ITEM 141 Traitement des cancers : chirurgie, radiothérapie, chimiothérapie, hormonothérapie. La décision thérapeutique multidisciplinaire et l'information du malade.

ITEM 243 Hémorragie génitale chez la femme.

ITEM 292 Algies pelviennes chez la femme.

ITEM 342 Tuméfaction pelvienne chez la femme.

Sujets tombés aux concours de l'internat : 2001



- 2001, zone Nord : Une femme de 55 ans consulte en vue d'obtenir un traitement hormonal substitutif de la ménopause. Elle est asymptomatique et en bon état général, sans surpoids. Elle est nullipare. L'examen gynécologique est normal. Les frottis cervico-vaginaux sont normaux, la mammographie normale. Une échographie utérine est demandée. L'épaisseur endométriale est de 13 millimètres
  1) Compte tenu de l'épaisseur endométriale, envisagez-vous d'emblée un traitement hormonal substitutif ? Justifiez votre réponse.
  2) Quel examen diagnostique complémentaire envisagez-vous ?
  3) Le diagnostic final est celui d'adénoacanthome de l'endomètre. Que signifie ce terme ? Le pronostic attaché à cette forme histologique est-il favorable ou défavorable ?
  4) En dehors du type histologique, quel est le principal facteur pronostique recherché au niveau du corps utérin, et quels sont les moyens de le déterminer ?
  5) Le cancer est limité à la cavité utérine. Quel traitement initial proposez-vous ? Justifiez le choix de chaque terme de votre réponse.

- 2001, zone Sud : Une patiente de 63 ans consulte pour métrorragies peu abondantes depuis 3 jours. Elle mesure 154 cm et pèse 71 kg, sa tension artérielle est de 160/90 mm Hg. Elle a eu ses premières règles à 12 ans, a été ménopausée à 55 ans. Elle n'a pas de traitement hormonal substitutif. Sur le plan obstétrical, elle a eu un enfant et trois grossesses non menées à terme. La ménopause avait été précédée de troubles du cycle avec des métrorragies suffisamment abondantes pour nécessiter la pratique de deux curetages

biopsiques et hémostatiques. L'examen histologique avait conclu à une hyperplasie adénomateuse de l'endomètre avec atypies cellulaires. L'examen clinique révèle au spéculum un col inflammatoire, hyperhémié, un utérus dont le volume est difficile à préciser cliniquement et une masse latéro-utérine gauche.

1) Quels sont les facteurs de risque de cancer de l'endomètre présents dans cette observation ?
2) Quels renseignements cliniques manquent dans l'observation ?
3) Quels examens complémentaires pratiquez-vous au cours de la consultation ?
4) Rédigez la feuille destinée au laboratoire d'anatomopathologie.
5) Quels autres examens complémentaires demandez-vous en externe et pourquoi ?
6) La biopsie d'endomètre montre un adénocarcinome bien différencié. Quels examens complémentaires demandez-vous avant de décider du traitement ? (Citez)
7) L'intervention montre une lésion bien différenciée qui envahit moins de la moitié de l'épaisseur du myomètre, sans extension cervicale, ni ganglionnaire. Quel est le stade de ce cancer ?

CONSENSUS



- Conduite à tenir devant une patiente ayant un frottis cervico-utérin anormal. Recommandations pour la pratique clinique. ANAES, actualisation 2002 http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/frottis_final_-_fiche_de_synth_350se_2006_11_20__19_46_10_585.pdf.
- Quelle place pour le vaccin Papillomavirus humain (*Gardasil*) dans la prévention du cancer du col ? HAS, août 2007 http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/fiche_bum_gardasil.pdf
- Recommandation de la société européenne d'oncologie médicale sur le cancer du col de l'utérus. Haie-Meder C., Morice P., Castiglione M. ESMO Guidelines Working Group. Cervical cancer: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*, 2010 ; *20* : 37-40.
- Recommandation de la société européenne d'oncologie médicale sur le cancer de l'endomètre. Plataniotis G., Castiglione M. *Ann Oncol*, 2010 ; *20* : 27-8.
- Recommandation de la Société française d'oncologie gynécologique :
  - Référentiel « Carcinome du col utérin » : http://asfog.free.fr/images/stories/PDF/referentiels/ReferentielSFOGcoluterin-final.pdf
  - Référentiel « Sarcome de l'utérus » : http://asfog.free.fr/images/stories/PDF/referentiels/ReferentielSFOGsarcome-uterus.pdf
  - Référentiel « Adénocarcinome de l'endomètre » : http://asfog.free.fr/images/stories/PDF/referentiels/ReferentielSFOGendometre-final.pdf

POUR COMPRENDRE…

- L'utérus est composé de trois parties : le fond, le corps et le col (*fig. 147-1*).
- Le col de l'utérus est cylindrique et symétrique, de 3 cm de longueur et de 2 cm de diamètre.
- Le corps et le fond sont constitués d'une paroi musculaire (myomètre) et d'une tunique muqueuse hormono-dépendante (endomètre).
- Le col de l'utérus est constitué de l'exocol pourvu d'une muqueuse malpighienne et d'un endocol à bordure glandulaire.
- La jonction entre ces deux portions constitue une zone de transformation dont la situation varie au cours de la vie (exocervical après la puberté, endocervical après la ménopause).

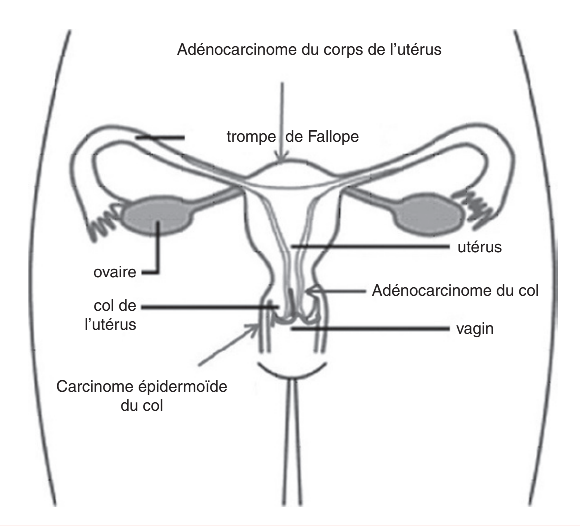


Fig. 147-1. Anatomie de l'utérus.

- Le cancer du col de l'utérus est lié aux virus oncogènes HPV et est le plus souvent révélé par des métrorragies post-ménopausiques.
- L'IRM pelvienne est l'examen radiologique de choix pour l'exploration de l'endomètre.
- L'examen histologique de biopsies du col (pour le cancer du col) réalisées au mieux sous colposcopie ou de l'endomètre sous hystéroscopie affirme le diagnostic.
- Les cancers du col de stade ≤ IB1 peuvent être traités par radiothérapie, chirurgie ou une association de ces deux modalités, tandis que les cancers du col ≥ IB2 sont traités par l'association radiochimiothérapie concomitante.
- Les cancers de l'endomètre sont traités par chirurgie et éventuellement chimiothérapie adjuvante et/ou radiothérapie adjuvante.
- Le cancer du col de l'utérus est accessible au dépistage par le frottis cervico-vaginal.

I. CANCER DU COL DE L'UTÉRUS

A. Épidémiologie ITEM 138

- Avec 3068 nouveaux cas estimés en 2008 en France, ils représentent 1,0 % de l'ensemble des cancers incidents, 11e rang des cancers chez la femme.
- Le taux d'incidence standardisé (monde) est de 7,1 avec un pic d'incidence vers 40 ans.
- L'incidence de ce cancer est en forte diminution dans les pays occidentaux. 0
- Avec 1067 décès, ce cancer se situe au 21e rang des décès par cancer, situé au 15e rang des décès par cancer chez la femme.
- Il représente 0,7 % de l'ensemble des décès par cancer, tous sexes confondus. Le taux de mortalité standardisé est de 1,9 dans les pays occidentaux.
- Ces évolutions de l'incidence et de la mortalité pourraient être en grande partie expliquées par une amélioration des conditions d'hygiène pour les cohortes les plus anciennes et par le dépistage individuel par frottis qui s'est développé dans les années 1960, pour les plus jeunes.
- L'amélioration de la prise en charge thérapeutique pourrait contribuer à la diminution de la mortalité.
- La survie à 5 ans touts stades confondus est proche de 70 %.

B. Physiopathologie

- Il existe une population à risque bien identifiée.

1. Facteurs de risque ITEM 139

0
- *Human Papilloma Virus* :
  - le cancer du col de l'utérus résulte d'une infection sexuellement transmissible;
  - IST associée à des virus oncogènes : virus HPV, en particulier les types 16, 18 et 31;
  - infections sexuellement transmissibles associées : virus HPV (*Human Papilloma Virus* essentiellement dont le 16, 18 et 31) et virus HSV (*Herpes Simplex Virus*);
  - existence d'environ 60 sous-types d'HPV classés en trois catégories en fonction des lésions qu'ils induisent :
    - lésions cutanéomuqueuses,
    - épidermodysplasie verruciforme,
    - lésions ano-génitales,
    - ces lésions peuvent régresser spontanément, persister ou évoluer vers une lésion cancéreuse,
    - 80 % des infections à papilloma virus humains sont éliminés spontanément en un an;
  - il faut environ 20 ans entre l'infection à HPV, la dysplasie, le carcinome *in situ* et le carcinome invasif.
- Nombre élevé de partenaires.
- Précocité des rapports < 17 ans.
- Parité élevée (> 5 grossesses).
- Âge précoce de la première grossesse.
- Bas niveau de vie socio-économique.
- Tabac.

2. Extension

L'extension du cancer du col est :

- locorégionale :
  - vers les tissus celluleux pelviens entourant les vaisseaux utérins (paramètres);
  - vagin;
  - bas uretères et vessie;
  - rectum;
  - rarement le corps utérin;
- lymphatique :
  - le cancer du col utérin est très lymphophile;
  - l'extension se fait vers les ganglions iliaques externes, puis lombo-aortiques et médiastinaux;
- hématogène : par voie veineuse vers le foie, le poumon et le squelette.

C. Anatomopathologie

- Il existe plusieurs types histologiques de tumeurs du col utérin.
- La très nette majorité des cancers du col utérin sont des tumeurs épithéliales de type épidermoïde.

0

- La plupart des cancers du col utérin succèdent à une dysplasie.
- Les dysplasies sont le plus souvent la conséquence d'une infection par le HPV.
- Les condylomes :
  - ce sont des infections du col par le HPV;
  - il existe plusieurs manifestations cervicales de l'HPV en fonction du type viral :
    - les condylomes plans, sans relief,
    - les condylomes exophytiques, que l'on retrouve sur la vulve et le reste du périnée, conséquence de l'HPV également,
    - les condylomes atypiques;
  - la cellule caractéristique du condylome viral se retrouve sur le frottis cervical et sur l'histologie : c'est le koïlocyte;
  - les condylomes sont des infections sexuellement transmissibles;
  - on les retrouve isolés ou associés à des dysplasies du col ou des cancers *in situ*;
  - les HPV oncogènes sont principalement les types 16, 18, 31, 33 et 35. O
- Les dysplasies :
  - elles associent des altérations cellulaires et des altérations architecturales plus ou moins marquées;
  - elles sont fréquentes;
  - le risque est celui de l'évolution vers le cancer *in situ*, puis vers le cancer invasif;
  - plusieurs terminologies existent :
    - dysplasie,
    - CIN ou néoplasie intracervicale,
    - lésions de bas grade (dysplasie légère ou CIN de type I) ou haut grade (dysplasie modérée, sévère et CIS).
- Le carcinome *in situ* :
  - c'est une lésion de l'épithélium malpighien;
  - il ne dépasse pas la membrane basale de l'épithélium (c'est un cancer intra-épithélial);
  - il correspond à un CIN III (qui inclut également les dysplasies sévères).
- Les tumeurs épithéliales sont les plus fréquentes et très nettement majoritaires :
  - elles peuvent être épidermoïdes (carcinome *in situ*, carcinome micro-invasif et carcinome invasif) : 80 % à 90 % des cancers du col utérin;
  - elles peuvent être adénocarcinomateuses (adénocarcinome *in situ*, micro-invasif ou invasif) développées à partir de l'épithélium cylindrique qui recouvre le canal endocervical ou endocol : 10 % à 20 % des cancers du col utérin;
  - elles peuvent être mixtes : glandulaires et malpighiennes;
  - les lésions malpighiennes précancéreuses sont les dysplasies qui peuvent être légères, modérées ou sévères;
  - les lésions micro-invasives correspondent aux stades IA1 et IA2 de la classification FIGO.
- Les tumeurs mésenchymateuses, très rares :
  - leiomyosarcomes;

– sarcome du stroma endométrial ;
– sarcome indifférencié.

- Les tumeurs mixtes épithéliales et mésenchymateuses, très rares :
  – tumeur de Wilms ;
  – tumeurs mixtes müllériennes (carcinosarcome, adénosarcome).

D. Diagnostic ITEM 140

1. Circonstances de découverte

- Il est souvent révélé à un stade infraclinique par des examens de dépistage.
- Il est également révélé par des signes fonctionnels gynécologiques :
  – saignements génitaux : métrorragies irrégulières, provoquées, indolores, d'abondance variable et souvent récidivantes ;
  – leucorrhées.
  – douleurs pelviennes ou signes locorégionaux témoignant d'un envahissement (signes fonctionnels urinaires et/ou rectaux) ITEM 292.

0 Tout saignement génital impose la recherche d'un cancer du col ITEM 243.

2. Interrogatoire

Il recherche :

- les antécédents ;
- le suivi gynécologique ;
- les facteurs de risque.

3. Examen clinique sur un schéma daté et signé

- Examen au spéculum : aspect, taille, topographie et extension vaginale :
  – la tumeur se présente comme une masse ou une ulcération irrégulière et friable ;
  – l'examen au spéculum peut être normal ou retrouver seulement une augmentation de volume du col, en barillet ;
  – le diagnostic se fait soit sur la pièce de conisation soit à la biopsie orientée par l'application de Lugol ou lors d'une colposcopie.
- La colposcopie est une étude du col à la loupe binoculaire avec une étude sans préparation permettant de mettre en évidence des zones blanches (leucoplasies) :
  – une étude après application d'acide acétique permettant de visualiser la zone de jonction et les dysplasies (zones blanches) ;
  – une étude après application de solution de Lugol (test de Schiller) permettant de colorer en brun l'épithélium malpighien mature ;
  – les zones acidophiles et iodonégatives jaunes font l'objet de biopsies dirigées ;
  – l'examen colposcopique permet de repérer les lésions et d'orienter les prélèvements qui doivent être de bonne qualité.
- Le toucher vaginal retrouve la lésion indurée et irrégulière et évalue son extension.

0 Toute lésion anormale du col doit être biopsiée afin d'obtenir un diagnostic histologique.

0

Le diagnostic d'un cancer du col utérin repose sur l'examen histopathologique :

- de biopsies cervicales centrées sur les zones lésionnelles et effectuées si besoin sous guidage colposcopique (notamment en cas de lésions douteuses ou de petite taille ou de FCU anormal) ;
- ou d'une pièce de conisation, lorsque la biopsie sous colposcopie n'est pas réalisable (zone de jonction pavimento-cylindrique non visualisable).

4. Bilan d'extension

- Les touchers pelviens sont refaits au mieux sous anesthésie générale par le chirurgien et/ou le radiothérapeute car les deux praticiens seront impliqués dans la prise en charge ITEM 342 :
  - avec examen au spéculum et test au Lugol ;
  - toucher vaginal et rectal pour apprécier l'extension antérieure, postérieure et l'envahissement éventuel aux paramètres.
- L'examen clinique recherche une ascite, des douleurs osseuses provoquées, une hépatomégalie et des adénopathies périphériques.
- IRM abdomino-pelvienne en cas de stade ≥IB2 (ou scanner si IRM non disponible) :
  - l'IRM est l'examen de référence pour l'étude de l'utérus (*fig. 147-2*) ;
  - on utilise les séquences T2, T1 avec et sans injection de gadolinium avec des séquences transversales et sagittales ;
  - les lésions du col sont hyperintenses en T2 ;
  - elle permet d'analyser l'extension vers le corps de l'utérus, vers le vagin et les organes de voisinage (vessie, rectum, paramètres) ;
  - elle recherche également des adénopathies (*fig. 147-3*) et une ascite.
- Radiographie du thorax pour rechercher des métastases pulmonaires.
- TEP-TDM : essentiellement pour rechercher une atteinte ganglionnaire ou en cas de rechute douteuse sur l'IRM et/ou le TDM.
- Si suspicion d'atteinte vésicale : cystoscopie à la recherche d'atteinte de l'appareil urinaire.
- Si suspicion de la cloison rectovaginale : rectoscopie avec biopsie.

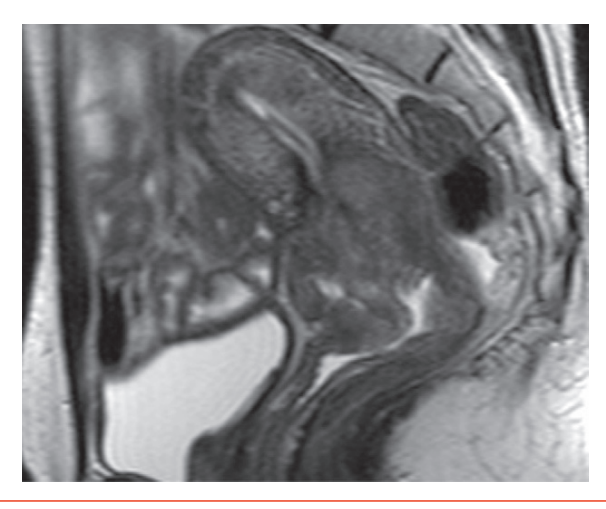


Fig. 147-2. Cancer du col de l'utérus sur une coupe sagittale d'une IRM.
Source : *Guide d'imagerie abdominopelvienne*, par L. Arrivé et J.-M. Tubiana. Masson, Paris, 2004.

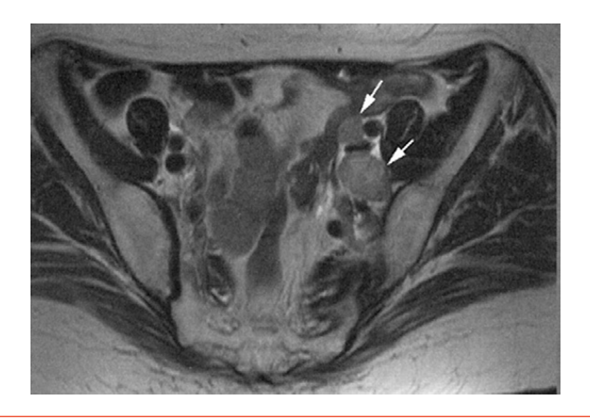


Fig. 147-3. IRM axiale en séquence T2. Adénopathies iliaques externes gauches.
Source : *Radiodiagnostic*, par J.-M. Tubiana *et al.* Collection *Abrégés Connaissances et pratique*, Masson, Paris, 2004.

- Les examens biologiques comportent :
  – SCC (*squamous cell carcinoma*) : il n'a de valeur que positive ;
  – la NFS recherche une anémie inflammatoire ;
  – le bilan hépatique recherche une cytolyse (élévation des transaminases) et/ou une cholestase (élévation des γ-GT, des PAL et de la bilirubine totale).



CONSENSUS

Bilan d'extension (recommandations de la SFOG)

- Examen clinique (options : sous anesthésie générale, cystoscopie, rectoscopie).
- IRM pelvienne :
  – taille tumorale (plus grandes dimensions), extension utérine, atteinte extra-utérine ;
  – adénopathies pelviennes, iliaques communes, aortiques ;
  – recherche d'une dilatation urétéro-pyélique.
- Exploration abdominale : IRM ou tomodensitométrie.
- TEP-TDM (option recommandée) ≥ stade IB1.
- Évaluation radiologique thoracique ≥ stade IB1.
- Dosage du SCC pour les cancers épidermoïdes

Classification FIGO

Les cancers invasifs du col utérin sont classés selon la classification FIGO (*fig. 147-4*) (classification clinique) :

- stade 0 : cancer in *situ* ou intra-épithélial ;
- stade I : cancer invasif limité à l'utérus :
  – IA : cancer micro-invasif (diagnostic seulement histologique) :
    - IA1 : profondeur ≤ 3 mm, extension horizontale ≤ 7 mm,
    - IA2 : profondeur > 3–5 mm, extension horizontale ≤ 7mm ;
  – IB : tous les autres cancers invasifs limités au col (**cliniquement visibles plus grandes que T1A2**) :
    - IB1 : lésions cliniques de taille ne dépassant pas 4 cm,
    - IB2 : lésions cliniques de taille supérieure à 4 cm ;

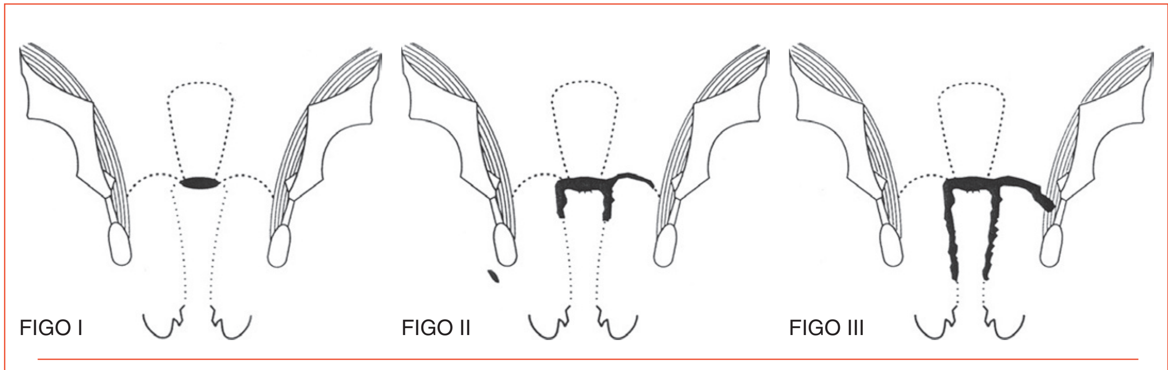


Fig. 147-4. Stades FIGO des cancers invasifs du col utérin.

- stade II : cancer étendu au-delà de l'utérus sans extension aux parois pelviennes ni au tiers inférieur du vagin :
  – IIA : pas d'infiltration des paramètres ;
  – IIB : paramètres infiltrés ;
- stade III : cancer étendu à la paroi pelvienne ou au tiers inférieur du vagin :
  – IIIA : extension au tiers inférieur du vagin ;
  – IIIB : extension à la paroi pelvienne ou retentissement sur les voies excrétrices urinaires ;
- stade IV : cancer étendu au-delà :
  – IVA : cancer étendu à la vessie ou au rectum ;
  – IVB : cancer étendu à des organes éloignés.

E. Pronostic

- Les facteurs pronostiques des **carcinomes micro-invasifs** sont :
  – le stade ;
  – la présence d'embols lymphatiques ;
  – une résection limite ;
  – l'atteinte ganglionnaire qui dépend de la profondeur de l'atteinte :
    - ≈ 0 % si < 1 mm,
    - ≈ 1 % en cas de stade IA1,
    - ≈ 3–5 % en cas de stade IA2 ;
  – la présence d'embols augmente le risque d'atteinte ganglionnaire.
- La survie globale est proche de 100 % en cas de CIS et de 98 % en cas de carcinome micro-invasif (*tableau 147-I*).
- Les facteurs pronostiques essentiels **des carcinomes invasifs** sont :
  – le stade ;
  – la taille ;
  – la présence d'embols ;
  – l'atteinte ganglionnaire ;

Tableau 147-I. Survie à 5 ans des cancers du col de l'utérus

	Stade I	Stade II	Stade III	Stade IV	Tout stade
Survie à 5 ans	90 %	70 %	50 %	20 %	70 %

- la rupture capsulaire;
- l'atteinte ganglionnaire dépend du stade, de la taille et de l'âge.

■ L'atteinte des ganglions pelviens est de 15 % (IB), 20 % (II) et 30 %-50 % (III).

■ L'atteinte des ganglions lombo-aortiques est de 5 % (IB), 10 % (II) et 35 %-50 % (III).



F. Traitement ITEM 141

Objectifs de la prise en charge :

■ Établir le diagnostic et le type histologique du cancer.

■ Annoncer le diagnostic conformément aux préconisations du dispositif d'annonce.

■ Déterminer le stade de la maladie pour guider la prise en charge et le choix de la stratégie thérapeutique.

■ Rechercher les comorbidités et les contre-indications aux traitements.

■ Apporter l'information nécessaire afin que la patiente participe à sa prise en charge.

■ Conduire le traitement le plus adapté.

■ Prendre en charge les complications liées à la maladie ou aux traitements.

■ Préserver la qualité de vie et proposer un soutien à la patiente et à son entourage.

■ Accompagner la patiente dans l'acquisition et le maintien des compétences dont elle a besoin pour participer à sa prise en charge et gérer au mieux sa maladie.



CONSENSUS

Les critères de qualité de la prise en charge (recommandations INCA)

■ La prise en charge thérapeutique est définie en accord avec la patiente sur la base de l'avis rendu en RCP et adressé à son médecin traitant.

■ Les indications sont établies en fonction notamment de l'histologie, du stade de la maladie, de l'état général de la patiente et des comorbidités éventuelles.

■ Elles sont discutées avec la patiente et font l'objet d'un accord mutuel, l'ensemble de ces éléments étant consigné dans le programme personnalisé de soins (PPS) qui lui est remis.

■ Le protocole de traitement prescrit doit être conforme à l'encadrement réglementaire des produits qu'il comprend.

■ La participation à des essais cliniques doit être encouragée dans le cadre de la loi relative aux recherches biomédicales n° 2004-806 du 9 août 2004.

■ Une symptomatologie douloureuse, un état nutritionnel précaire, une détresse psychologique, un contexte social défavorable à une prise en charge optimale doivent être systématiquement recherchés.

■ Pour les patientes âgées, une évaluation gériatrique, au mieux spécialisée, doit être proposée afin d'orienter la décision thérapeutique.

■ La chirurgie carcinologique gynécologique, la radiothérapie et la chimiothérapie doivent être réalisées au sein d'établissements disposant d'une autorisation pour l'activité de soins «traitement du cancer» selon le dispositif d'autorisation défini par l'article R. 6123-87 du Code de la santé publique.

1. Carcinomes *in situ*

- Le carcinome *in situ* est traité soit par destruction par vaporisation au laser soit par résection chirurgicale du col (résection à l'anse, conisation, amputation intravaginale).
- La conisation consiste en l'exérèse d'un cône cervical dont la pointe se situe au niveau endocervical et dont les limites endo- et exocervicales passent en zone saine.

2. Carcinomes micro-invasifs (stades IA1 et IA2)

Le traitement est :

- conservateur en particulier en cas de désir de grossesse :
  - par conisation,
  - par amputation intravaginale ;
- non conservateur en l'absence de désir de grossesse :
  - par hystérectomie totale,
  - avec un curage ganglionnaire pelvien par voie cœlioscopique si stade IA2 et/ou embols.

3. Carcinomes invasifs

- Le traitement est le plus souvent multimodal pouvant associer chirurgie, radiothérapie externe, curiethérapie endovaginale et chimiothérapie.
- Il doit être décidé en réunion de concertation pluridisciplinaire.
- La chirurgie peut être :
  - radicale : colpo-hystérectomie élargie par laparotomie ou par voie vaginale :
    - consiste en une hystérectomie associée à une résection des paramètres du dôme vaginal et une ovariectomie bilatérale,
    - associée à une lymphadénectomie pelvienne (ganglions iliaques externes et primitifs) ± lombo-aortiques (si curage pelvien positif) par laparotomie ou laparoscopie,
    - une transposition ovarienne est possible s'il existe un désir de grossesse sauf en cas de grosse tumeur et/ou un âge > 40 ans ;
  - conservatrice : trachélectomie élargie :
    - consiste une exérèse du col, des paramètres, du tiers supérieur du vagin et la partie haute du para-colpos,
    - associée à un curage pelvien,
    - conservation de l'utérus et des ovaires pour préserver une fertilité ultérieure (associé à un curage pelvien).
    - la trachélectomie ne peut être réalisée que si les critères suivants sont remplis : stade IB1 < 2 cm, marges saines, pas d'atteinte ganglionnaire et pas d'embols ;
    - les complications de la trachélectomie sont une fausse couche spontanée et une menace d'accouchement prématuré,
    - la prévention repose sur un cerclage systématique, du repos et un suivi dans les maternité de type 3.
- La curiethérapie :
  - consiste à mettre en place des sources radioactives à l'intérieur ou au contact de tissus tumoraux grâce à un moulage cervico-vaginal ;
  - la source radioactive est à base de césium 137 délivrant 10 Gy par jour ;

- en préopératoire, la dose est de 60 Gy ;
- après radiothérapie externe, la dose totale est de 60 Gy.

■ La radiothérapie externe :
- utilise des photons de haute énergie (minimum 10 Mégavolts) ;
- les champs d'irradiation remontent jusqu'aux ganglions iliaques primitifs (L4-L5). La limite inférieure dépend de l'extension intravaginale ;
- complications de la radiothérapie exclusive : rectite, iléite, entérite radique.

■ La chimiothérapie :
- peut être administrée selon un schéma de chimiothérapie néoadjuvante, concomitante ou adjuvante ;
- les médicaments les plus efficaces sont les sels de platine (cisplatine), les alkylants et les intercalants.




■ Les indications :
- pour les stades IB1 : il n'y a pas de standard (trois options possibles).
- pour les stades ≥ IB2 : radiochimiothérapie.
- stades métastatiques :
  - une chimiothérapie est indiquée,
  - le standard repose sur l'administration de cisplatine 50 mg/m^2 toutes les trois semaines,
  - on utilise souvent des associations de médicaments à base de cisplatine,
  - les effets secondaires du cisplatine sont les nausées et vomissements (chimiothérapie hautement émétisante), l'insuffisance rénale, l'ototoxicité avec surdité de perception bilatérale et la neuropathie périphérique (dyesthésie, hypoesthésie).

CONSENSUS

Recommandations de la SFOG et de l'INCA : stades IB1

Il n'y a pas de traitement standard.

Les différentes options thérapeutiques sont :

■ un traitement chirurgical :
- le geste chirurgical de référence associe une colpo-hystérectomie élargie (intervention de Wertheim), une ovariectomie bilatérale (optionnelle uniquement en cas de carcinome épidermoïde chez une femme de moins de 40 ans et dans des indications définies en RCP) et une lymphadénectomie pelvienne,
- l'autre possibilité est une chirurgie conservatrice (trachélectomie élargie) en vue de préserver la fertilité ultérieure, dans des indications définies en RCP, et une lymphadénectomie pelvienne ;

■ une **association radiochirurgicale** : en général, une curiethérapie préopératoire est réalisée, suivie d'une colpo-hystérectomie élargie 6 à 8 semaines plus tard ;

■ une **radiothérapie externe associée à une curiethérapie** peut être proposée quand la chirurgie est contre-indiquée ;

■ chez les patientes traitées par chirurgie, précédée éventuellement d'une curiethérapie, et présentant un envahissement ganglionnaire ou des marges positives, une **radiochimiothérapie concomitante complémentaire** est administrée.



CONSENSUS

Recommandations de la SFOG et de l'INCA : stades IB2

- Le traitement de référence est la **radiochimiothérapie concomitante**. La chirurgie première d'exérèse de la tumeur n'est pas indiquée.
- L'irradiation est pelvienne ± lombo-aortique et s'étale sur 5 semaines. Les volumes d'irradiation sont basés sur les examens d'imagerie (IRM, TEP-TDM au 18 F-FDG) et/ou sur les résultats d'une lymphadénectomie lombo-aortique laparoscopique première. La curiethérapie utérovaginale est réalisée 8 à 10 jours après la fin de la radiothérapie externe. Ce délai doit être respecté car tout retard a un impact sur le contrôle local.
- La chimiothérapie la plus souvent employée est à base de sels de platine (5-FU platine), administrés de manière hebdomadaire pendant la radiothérapie, soit 5 à 6 cures. Elle est peu ou pas neutropéniante et généralement non alopéciante.
- Si l'état général empêche un traitement par radiochimiothérapie, la patiente peut être traitée par une radiothérapie seule.
- Les indications et modalités de la **chirurgie de complément** (hystérectomie jusqu'à l'exentération pelvienne) sont à discuter en RCP, en fonction d'une nouvelle évaluation clinique et des résultats de l'IRM en fin de traitement.

G. Surveillance





CONSENSUS

Objectifs de la surveillance (recommandations de l'INCA)

- Détecter les récidives locales (symptomatiques ou non) ou à distance.
- Détecter des effets indésirables liés au traitement.
- Dépister un second cancer (vulve et vagin notamment).
- Organiser les soins de support nécessaires.
- Faciliter la réinsertion socioprofessionnelle.
- Améliorer la qualité de vie y compris sexuelle.
- Cancer *in situ* : recherche d'une récidive par un examen gynécologique. Un frottis cervico-vaginal et une colposcopie annuels sont réalisés.
- Cancer invasif : recherche une récidive locale et/ou à distance et des effets secondaires tardifs des traitements :
  - l'examen clinique évalue l'état général et les organes gynécologiques restants par les touchers pelviens,
  - celui-ci est réalisé tous les quatre mois pendant 2 ans puis tous les 6 mois pendant 3 ans puis tous les ans ;
  - une IRM abdomino-pelvienne est réalisé tous les 6 mois les deux premières années puis tous les ans ;
  - une radiographie pulmonaire est réalisée tous les ans ;
  - un TEP-TDM peut être réalisé en cas de suspicion de récidive ;
  - un dosage annuel du SCC est réalisé.

CONSENSUS

Réalisation du frottis cervico-utérin dans le cadre de la surveillance (recommandations de l'INCA)

- Chez les patientes ayant eu un traitement conservateur (trachélectomie élargie ou conisation), le FCU de surveillance est systématique à 6 mois, 12 mois puis annuel.
- Dans les autres situations, le FCU n'est pas recommandé à titre systématique, notamment chez les patientes ayant bénéficié d'une radiothérapie en raison des difficultés de son interprétation dans ce cas.

- Les complications des traitements à rechercher sont :
  - complications post-chirurgicales :
    - rétention urinaire ?
    - lymphocèle : il s'agit d'une collection de lymphe en dehors du circuit lymphatique survenant en cas de chirurgie ganglionnaire,
    - œdème des membres inférieurs : il peut être lié au traitement ou à une récidive d'un cancer (compression ganglionnaire pelvienne ou thrombose paranéoplasique),
    - sténose urétérale et la fistule vésico-vaginale en cas d'association chirurgie et radiothérapie ;
  - complications post-irradiation :
    - précoces : diarrhées, nausées, douleurs abdominales, mucite vaginale, radiodermite,
    - tardives : plus graves, ce sont essentiellement la rectite radique, la colite radique (colite avec diarrhée survenant après l'ingestion d'aliments contenant des fibres), grêle radique (épisode d'occlusion à répétition), cystite radique, ménopause induite, fistule recto-vaginale.

H. Dépistage ITEM 139

- Le but du dépistage est de diagnostiquer les lésions précancéreuses ou un cancer
0 *in situ* (prévention secondaire).
- 0 Il s'effectue par un frottis cervico-vaginal.
- Le premier frottis s'effectue à partir du début de l'activité sexuelle.
- Le second frottis s'effectue un an après le premier frottis (éliminer les faux négatifs).
- Puis il est renouvelé tous les trois ans.
- En cas de lésion malpighienne intra-épithéliale de bas grade, une cytologie de contrôle est effectuée 4 à 6 mois plus tard ou une colposcopie est réalisé d'emblée.
- Après un frottis cervico-utérin de lésion malpighienne intra-épithéliale de haut grade, il est nécessaire de faire un examen colposcopique d'emblée.
- Lorsque la colposcopie ne permet pas d'observer l'intégralité des lésions cervicales, notamment vers le canal endocervical, elle est considérée comme non satisfaisante. Chez ces patientes considérées à haut risque (cytologie de haut grade), une exérèse à visée diagnostique est indiquée, le plus souvent par conisation.
- Les lésions de CIN 2 et 3 doivent toujours être traitées.

- L'examen colposcopique est indispensable pour le choix de la méthode ; il doit préciser le siège et la taille de la lésion et l'importance de la zone de transformation.
- Le choix de la méthode thérapeutique doit prendre en compte le désir de grossesse de la patiente et sa compliance pour la surveillance post-thérapeutique :
  - les méthodes de résection (conisation) sont habituellement indiquées. La hauteur de la conisation sera guidée par l'examen colposcopique. Chez la jeune femme nullipare, la hauteur de la résection cervicale doit être la plus réduite possible mais avec des limites saines ;
  - les méthodes de destruction (vaporisation laser ou cryothérapie) peuvent être proposées à une femme désirant une grossesse acceptant un suivi régulier, si les conditions suivantes sont respectées : lésions de petite taille, de siège uniquement exocervical, totalement visibles à la colposcopie.

I. Prévention ITEM 139

- Elle repose sur l'information des populations à risque.
- Elle repose également sur la vaccination à visée prophylactique. *Gardasil* est le premier vaccin destiné à la prévention des infections par les papillomavirus humains (HPV). Il protège contre les maladies dues aux HPV des types 6, 11, 16 et 18 : dysplasies de haut grade du col de l'utérus (CIN2/3), dysplasies de haut grade de la vulve (VIN 2/3) et verrues génitales externes (condylomes acuminés).
- 70 % des cancers du col de l'utérus sont liés à ces virus : leur prévention est attendue, mais non démontrée. En effet, si son efficacité protectrice est démontrée chez les jeunes femmes non infectées par les types d'HPV du vaccin, il ne protège pas les femmes déjà infectées lors de la vaccination.
- Il n'est recommandé que chez les jeunes filles de 14 ans et, chez les jeunes filles et jeunes femmes de 15 à 23 ans n'ayant pas eu de rapports sexuels, ou au plus tard dans l'année suivant leur premier rapport.
- Trois doses sont administrées (la seconde à 2 mois, la troisième à 6 mois).

II. CANCER DU CORPS DE L'UTÉRUS

A. Épidémiologie ITEM 138

- 5 774 nouveaux cas ont été estimés en 2005 en France.
- Ils représentent 1,8 % de l'ensemble des cancers incidents.
- Ils se situent par leur fréquence, au 4e rang chez la femme.
- Le taux d'incidence standardisé (monde) est de 10.
- L'incidence de ce cancer est stable.
- Avec 1 800 décès, ce cancer se situe au 17e rang des décès par cancer.
- Il représente 1,2 % de l'ensemble des décès par cancer, le taux de mortalité standardisé (monde) est de 2,3.
- Le cancer du corps utérin, **hormono-dépendant**, est souvent de diagnostic précoce de par sa symptomatologie.
- Son évolution locale en fait un cancer dont le pronostic est bon mais évolue peu.
- La survie à 5 ans tous stades confondus est de 80 %.

B. Physiopathologie ITEM 138

- Le cancer de l'endomètre est **hormono-dépendant** : il dépend de l'imprégnation en œstrogènes, qu'ils soient naturels ou de synthèse.
- Facteurs de risque : ce sont les **facteurs de risque d'hyperœstrogénie** relative ou absolue :
  - **obésité** : du fait de la conversion des androgènes en œstrogènes dans le tissu adipeux ;
  - **nulliparité, pauciparité, première grossesse tardive, ménopause tardive** : ils sont responsables d'une imprégnation œstrogénique longue ;
  - **anomalies du cycle avec périodes d'anovulation** : ce sont des signes d'insuffisance lutéale responsables d'un état d'hyperœstrogénie relative ;
  - le traitement hormonal substitutif à base d'œstrogènes seuls (sans progestatif);
- Extension :
  - le cancer de l'endomètre débute souvent au niveau de la face postérieure de l'utérus, du fond utérin ou au niveau d'une corne ;
  - l'extension locale se fait d'abord dans la région intra-utérine :
    - **en surface, sur l'endomètre**, atteignant d'abord toute la cavité utérine, puis l'isthme et le canal cervical. Il atteint d'autant plus vite l'isthme et le col que sa localisation initiale en est proche,
    - **en profondeur dans le myomètre** : c'est un facteur pronostic essentiel, en raison du risque d'atteinte ganglionnaire ;
  - extension en dehors de l'utérus :
    - au vagin,
    - puis au reste du pelvis : uretères, vessie et rectum ;
  - extension lymphatique :
    - ganglions lymphatiques pelviens : ils sont tardivement envahis,
    - sauf quand l'isthme est touché, l'extension lymphatique devient alors celle d'un cancer du col utérin ;
  - à distance, les métastases sont peu fréquentes et tardives (foie, poumons, os).

C. Anatomopathologie

- Les hyperplasies endométriales :
  - elles peuvent être simples ou complexes ;
  - 25 % des hyperplasies avec atypies évoluent vers une lésion invasive.

1. Tumeurs épithéliales malignes de l'endomètre

- Adénocarcinomes endométrioïdes :
  - ils représentent 80 % des cancers de l'endomètre ;
  - le pic d'incidence est vers 60 ans ;
  - ils forment le plus souvent une tumeur végétante localisée ;
  - parfois ils tapissent de façon diffuse toute la cavité utérine.
- Adénocarcinome à cellules claires :
  - ils représentent 5 % des carcinomes de l'endomètre ;
  - ils sont de mauvais pronostic car toujours de haut grade.

- Adénocarcinome papillaire séreux :
  - ils représentent 5 % des carcinomes de l'endomètre ;
  - c'est une tumeur infiltrante de mauvais pronostic.
- Carcinome muqueux :
  - ils représentent 10 % des carcinomes de l'endomètre ;
  - ils sont de très bon pronostic.
- On parle de carcinome mixte quand plus de 10 % de la tumeur est composé d'un autre type histologique (endométrioïde et plus de 10 % séreux ou à cellules claires) :
  - si la part de la composante séreuse dépasse 25 %, le pronostic est celui des carcinomes séreux ;
  - pour les carcinomes à cellules claires, il faut au minimum 50 % de la composante à cellules claires.

2. Tumeurs du myomètre

- Tumeur du muscle lisse :
  - léiomyome :
    - tumeur bénigne fréquente (20 à 40 % des femmes âgées de 23 ans),
    - nodule bien limité et de consistance ferme ;
  - léiomyosarcome :
    - tumeur maligne,
    - représente 25 % des sarcomes utérins,
    - âge médian au diagnostic : 50 ans.
- Tumeur du stroma endométrial :
  - nodule du stroma : tumeur bénigne bien circonscrite ;
  - sarcome du stroma :
    - représentent moins de 10% des sarcomes utérins,
    - deux sous-groupes existent : les sarcomes du stroma de bas grade : ils expriment intensément les récepteurs aux œstrogènes et à la progestérone ; les sarcomes de haut grade : ils n'expriment pas ces récepteurs.

3. Tumeurs mixtes malignes

- Adénosarcomes :
  - tumeurs d'évolution lente ;
  - dans près de 85 % des cas, pas d'invasion du myomètre ;
  - récidivent surtout au niveau vaginal.
- Carcinosarcomes :
  - représentent 2 % des cancers de l'utérus ;
  - survenue en post-ménopause ;
  - survie à 5 ans : 30 %.

D. Diagnostic ITEM 140

1. Circonstances de découverte

- Métrorragies ITEM 243 :
  - signe révélateur dans 95 % des cancers de l'endomètre ;
  - spontanées, indolores et peu abondantes.

- Leucorrhée :
  - le plus souvent leucorrhées banales ;
  - parfois, infection à type d'annexite ou pyométrie.
- Douleurs ITEM 292 :
  - n'apparaissent que très tardivement ;
  - peuvent être remplacées par une pesanteur ou une gêne pelvienne.
- Une métastase est rarement révélatrice.
- Enfin, il peut s'agir d'un frottis de dépistage en cas d'extension au col.

2. Examen clinique

- L'interrogatoire recherche des facteurs favorisants et des signes généraux le plus souvent absents.
- Examen gynécologique :
  - sur un schéma daté et signé ;
  - il est le plus souvent normal ;
  - l'examen au spéculum est normal s'il n'y a pas de métastases vaginales, il recherche un polype sentinelle au niveau du col ;
  - le toucher vaginal retrouve le plus fréquemment un utérus de taille normale, ou augmentée pour l'âge, mou, globuleux, indolore, mobile avec des cul-de-sac libres ;
  - le toucher rectal est souvent normal.
- Le reste de l'examen recherche une hépatomégalie et une ascite.

3. Examens complémentaires pour confirmer le diagnostic

- Échographie par voie abdominale et endovaginale :
  - met en évidence un épaississement de la muqueuse utérine plus ou moins irrégulier ;
  - montre parfois des formations intracavitaires ;
  - épaisseur du myomètre > 4 mm doit faire évoquer le diagnostic.
- Frottis :
  - les frottis cervico-vaginaux ont peu d'intérêt diagnostique, car ils ne concernent pas la muqueuse endométriale ;
  - le frottis de l'endomètre est peu fiable. Il n'a de valeur que positif.
- Hystéroscopie :
  - est effectuée sous anesthésie après dilatation du col ;
  - guide le curetage biopsique ;
  - permet de visualiser la lésion, sa taille, son siège et de diriger la biopsie.
- Biopsie de l'endomètre :
  - O seul un examen anatomopathologique d'une biopsie permet d'affirmer le diagnostic de cancer de l'endomètre ;
  - est réalisée le plus souvent par un curetage biopsique précédé d'une hystéroscopie ;
  - en cas de cas de suspicion d'extension à l'isthme, on réalise un curetage biopsique étagé en prélevant l'endocol puis l'isthme et enfin la cavité utérine.

4. Diagnostic différentiel

- Chez la femme ménopausée :
  – c'est le premier diagnostic à évoquer en cas de métrorragies ou de leucorrhée ;
  – les autres diagnostics sont le plus souvent des diagnostics d'élimination :
    - atrophie endométriale,
    - infection locale (vaginite).
- Chez la femme en période d'activité génitale :
  – le cancer de l'endomètre est beaucoup moins fréquent mais il faut l'évoquer ;
  – les métrorragies sont souvent liées à un fibrome utérin ou à des rétentions placentaires.

5. Bilan d'extension



- Clinique :
  – l'examen clinique est complet ;
  – il recherche des adénopathies périphériques, une hépatomégalie, une carcinose péritonéale, un épanchement pleural ;
  – les touchers pelviens (toucher rectal et toucher vaginal) recherchent une extension locorégionale.
- Radiologique :
  – un scanner abdominopelvien recherche des adénopathies pelviennes et/ou rétropéritonéales ;
  – un scanner thoracique recherche des métastases pulmonaires ;
  – une IRM pelvienne est réalisée (*fig. 147-5*) si l'on suspecte un stade avancé dans le cadre du bilan locorégional (séquence T1 et T2, T1 avec injection de gadolinium dans les plans transversal et sagittal) :
    - elle recherche une augmentation des dimensions de la cavité de l'endomètre,
    - elle recherche une interruption de la zone jonctionnelle par la mise en évidence d'une solution de continuité au sein de la zone jonctionnelle (séquence pondérée en T2 et en T1 après injection de gadolinium),
    - elle évalue l'extension au myomètre, au col utérin, au vagin, aux paramètres, aux organes de voisinage et recherche des adénopathies locorégionales.



Fig. 147-5. Cancer de l'endomètre à l'IRM.
Source : *Radiodiagnostic*, par J.-M. Tubiana *et al.* Collection *Abrégés Connaissances et pratique*, Masson, Paris, 2004.

- Endoscopique :
  - une cytoscopie est réalisée en cas de doute sur un envahissement vésical ;
  - une rectoscopie est réalisée en cas de suspicion d'atteinte rectale.
- Biologique :
  - le bilan hépatique recherche une cytolyse (élévation des ASAT, ALAT), une cholestase (élévation des γ-GT, PAL et bilirubine) ;
  - un dosage du calcium recherche une hypercalcémie



CONSENSUS

Bilan d'extension du cancer de l'endomètre (recommandation de la SFOG)

- **Examen clinique** pelvien, abdominal et des aires ganglionnaires.
- **IRM pelvienne**. Critères nécessaires :
  - volume tumoral, infiltration myomètre, atteinte du stroma cervical, atteinte extra-utérine (ovaire).
  - adénopathies pelviennes, iliaques communes, aortiques.
  - taille de l'utérus pour voie d'abord.
- Imagerie abdominale par IRM ou TDM.
- Options : CA 125, imagerie pulmonaire.

6. Classification TNM

Au terme du bilan d'extension, le cancer de l'endomètre est classé selon la classification TNM.

Classification TNM des cancers de l'endomètre

- Stade I :
  - IA tumeur limitée à l'endomètre ;
  - IB envahissement < 50 % du myomètre ;
  - IC envahissement > 50 % du myomètre.
- Stade II :
  - IIA envahissement des glandes endocervicales uniquement ;
  - IIB envahissement du stroma cervical.
- Stade III :
  - IIIA envahissement de la séreuse et/ou des annexes ;
  - et/ou cytologie positive dans l'ascite ou dans le lavage péritonéal ;
  - IIIB envahissement vaginal ;
  - IIIC adénopathie métastatique pelvienne et/ou para-aortique ;
- Stade IV :
  - IVA : tumeur envahissant la muqueuse vésicale et/ou la muqueuse intestinale ;
  - IVB : métastases à distance, y compris les adénopathies inguinales.

7. Bilan préthérapeutique

- Il évalue les comorbidités du patient (coronaropathie, diabète, insuffisance rénale…) :
  - ECG voire échographie cardiaque (bilan avant l'hydratation par le cisplatine) ;
  - urée, créatinémie, clairance de la créatinémie (selon la formule MDRD) ;
  - ASAT, ALAT, GGT, PAL, bilirubine totale.
- Il évalue les conséquences sociales et psychologiques (syndrome dépressif).
- Il évalue le retentissement fonctionnel (dénutrition, syndrome inflammatoire).
- En cas d'intervention chirurgicale : une consultation anesthésique est réalisée.

E. Traitement ITEM 141



Objectifs de la prise en charge

- Établir le diagnostic et le type histologique du cancer.
- Annoncer le diagnostic conformément aux préconisations du dispositif d'annonce.
- Déterminer le stade de la maladie pour guider la prise en charge et le choix de la stratégie thérapeutique.
- Rechercher les comorbidités et les contre-indications aux traitements.
- Apporter l'information nécessaire afin que la patiente participe à sa prise en charge.
- Conduire le traitement le plus adapté.
- Prendre en charge les complications liées à la maladie ou aux traitements.
- Préserver la qualité de vie et proposer un soutien à la patiente et à son entourage.
- Accompagner la patiente dans l'acquisition et le maintien des compétences dont elle a besoin pour participer à sa prise en charge et gérer au mieux sa maladie.



CONSENSUS

Les critères de qualité de la prise en charge (recommandations INCA)

- La prise en charge thérapeutique est définie en accord avec la patiente sur la base de l'avis rendu en RCP et adressé à son médecin traitant.
- Les indications sont établies en fonction notamment de l'histologie, du stade de la maladie, de l'état général de la patiente et des comorbidités éventuelles.
- Elles sont discutées avec la patiente et font l'objet d'un accord mutuel, l'ensemble de ces éléments étant consigné dans le programme personnalisé de soins (PPS) qui lui est remis.
- Le protocole de traitement prescrit doit être conforme à l'encadrement réglementaire des produits qu'il comprend.
- La participation à des essais cliniques doit être encouragée dans le cadre de la loi relative aux recherches biomédicales n° 2004-806 du 9 août 2004.
- Une symptomatologie douloureuse, un état nutritionnel précaire, une détresse psychologique, un contexte social défavorable à une prise en charge optimale doivent être systématiquement recherchés.

- Pour les patientes âgées, une évaluation gériatrique, au mieux spécialisée, doit être proposée afin d'orienter la décision thérapeutique.
- La chirurgie carcinologique gynécologique, la radiothérapie et la chimiothérapie doivent être réalisées au sein d'établissements disposant d'une autorisation pour l'activité de soins « traitement du cancer » selon le dispositif d'autorisation défini par l'article R. 6123-87 du Code de la santé publique.
- Environ 75 % des patientes ont un cancer de l'endomètre diagnostiqué au stade I
- La chirurgie standard consiste en une hystérectomie totale avec annexectomie bilatérale, cytologie péritonéale et exploration minutieuse de la cavité péritonéale, des ganglions pelviens et lombo-aortiques.
- Dans les cas à haut risque, un curage lombo-aortique et une ommentectomie sont souvent recommandés.



Chirurgie du cancer de l'endomètre (recommandation de la SFOG)

Voie d'abord

- Pour les stades précoces, la voie d'abord cœlio-vaginale est la voie d'abord de référence, sauf contre-indication :
  - atteinte de la séreuse ou gros volume utérin (risque de morcellement) ou atteinte extra-utérine (cela ne fait plus partie des stades précoces) ;
  - métastases ganglionnaires de plus de 2 centimètres.
- Option : laparotomie.
- Option : voie vaginale exclusive en cas de très haut risque chirurgical.

Standard

- Cytologie péritonéale.
- Hystérectomie totale avec annexectomie bilatérale.
- Lymphadénectomie pelvienne (iliaque interne et externe) bilatérale.
- **Option** : lymphadénectomie iliaque commune et aortique si techniquement possible en cas de :
  - N(+) pelvien ;
  - adénocarcinome papillaire séreux ;
  - atteinte ovarienne ;
  - stade IC grade 3.
- **Option** : dans les histologies particulières de type papillaire séreux ou en cas d'atteinte annexielle, la chirurgie doit être de type « ovaire » : cytologie péritonéale, hystérectomie totale simple, annexectomie bilatérale, curage pelvien, iliaque commun et aortique, ommentectomie et prélèvements péritonéaux.

Stade I et IIA

- Chirurgie : selon standard.
- Radiothérapie adjuvante.
- L'examen histologique de l'utérus indique la radiothérapie adjuvante :
  - stade IA G1-G2 : pas de traitement adjuvant ;
  - stade IA G3 et IB G1-G2 : curiethérapie ;
  - IB G3 : curiethérapie et/ou radiothérapie ;
  - stades IC G3 ou IIA G3, pN(+) pelvien (*cf.* stade IIIC), présence d'emboles lymphatiques multiples : radiothérapie pelvienne externe et curiethérapie ;
  - stade IC G1-G2 : curiethérapie et/ou radiothérapie ;

– stade IIA : curiethérapie ± radiothérapie en fonction du grade et de l'atteinte myométriale de même façon que dans les stades I ;
– adénocarcinome papillaire séreux et adénocarcinome à cellules claires : discuter radiothérapie et chimiothérapie.

Stade IIB

- Options :
  – curiethérapie utérovaginale suivie d'hystérectomie simple selon le standard décrit ci-dessus ;
  – hystérectomie initiale (option : élargie au paracervix proximal) + cytologiepéritonéale + lymphadénectomie pelvienne et iliaque commune et examen extemporané (si positif lymphadénectomie aortique si techniquement possible).
- Irradiation adjuvante : *cf.* stades I/IIA.

Stade IIIA

- Cytologie péritonéale isolée : pas de traitement adjuvant spécifique (sauf pour les cancers séreux papillaires et à cellules claires où une chimiothérapie peut être discutée).
- Autres stades IIIA (invasion de la séreuse ou atteinte annexielle) : radiothérapie pelvienne et curiethérapie.
- Option : chimiothérapie adjuvante et/ou concomitante à l'irradiation.

Stade IIIB

- Irradiation externe et curiethérapie.
- Options : chirurgie selon le standard, première ou après l'irradiation.

Stade IIIC

- Chirurgie première suivie d'irradiation adaptée à la hauteur de l'atteinte ganglionnaire ; option : chimiopotentialisation concomitante.
- En cas de diagnostic radiologique confirmé, option : irradiation première adaptée à l'extension ganglionnaire iliaque commune ou aortique (radiologie, TEP ou lymphadénectomie aortique de stadification) avec ou sans chimiothérapie concomitante, éventuellement suivies de chirurgie.

Stade IVA

- Radio(chimio)thérapie concomitante avec ou sans curiethérapie utérovaginale.
- En cas de reliquat post-radiothérapique : option exentération pelvienne en fonction de l'extension locale et de l'état de la patiente.

F. Pronostic

- Les cancers de l'endomètre localisés sont de bon pronostic (*tableau 147-II*).

Tableau 147-II. Survie à 5 ans des cancers du corps de l'utérus

	Stade I	Stade II	Stade III	Stade IV	Tout stade
Survie à 5 ans	90 %	80 %	60 %	20 %	80 %

- Les facteurs de mauvais pronostic sont :
  – type histologique (cellules claires et séreuses de moins bon pronostic) ;
  – grade histologique ;
  – degré de pénétration du myomètre (> 50 %) ;
  – envahissement ganglionnaire ;
  – invasion stromale endocervicale.

G. Surveillance

- Clinique :
  - les récidives surviennent essentiellement dans les trois premières années ;
  - examen clinique tous les 4 mois pendant 3 ans puis tous les 6 mois pendant 2 ans puis tous les ans.
- Paraclinique : optionnel, réalisé seulement en cas de signes cliniques :
  - IRM pelvienne en cas de doute sur une récidive locorégionale ;
  - scanner thoracique en cas de doute sur une récidive pulmonaire.
- Le traitement hormonal substitutif est de principe contre-indiqué dans les suites immédiates.

Fiche **Dernier tour**

Cancer du col de l'utérus, tumeur du corps utérin

Cancer du col de l'utérus

Épidémiologie

■ Typiquement, une femme de 40-50 ans, dépistée à un stade précancéreux grâce à la réalisation régulière d'un frottis cervico-utérin ou devant des signes gynécologiques non spécifiques.
■ L'incidence de ce cancer est en forte diminution O dans les pays occidentaux.

Physiopathologie

■ Le cancer du col utérin est une affection tumorale d'origine infectieuse à évolution lente.
■ Le facteur de risque principal est un virus : *Human Papilloma Virus* O :
– le cancer du col de l'utérus résulte d'une infection sexuellement transmissible O;
– elle est associée à des virus oncogènes : les virus HPV en particulier les types 16, 18 et 31.
■ Les autres facteurs de risque sont : la précocité des rapports < 17 ans, la parité élevée (> 5 grossesses), l'âge précoce de la première grossesse, un bas niveau de vie socio-économique, le tabac.

Anatomopathologie

■ La très nette majorité des cancers du col utérin sont des tumeurs épithéliales : carcinome.
■ Le type le plus fréquent est le carcinome épidermoïde O.
■ La plupart des cancers du col utérin succèdent à une dysplasie secondaire à une infection par le HPV.
■ Les HPV oncogènes sont principalement les types 16, 18, 31, 33 et 35 O.
■ Il existe une séquence tumorale : lésion de bas grade (ou CIN de type I ou dysplasie légère) puis lésion de haut grade puis carcinome *in situ* puis carcinome micro-invasif puis carcinome invasif.
■ Les autres carcinomes sont les adénocarcinomes (10–20 %).
■ Les tumeurs mésenchymateuses (léiomyosarcomes, sarcome du stroma endométrial, sarcome indifférencié) sont très rares.

Diagnostic

■ Il est souvent révélé à un stade infraclinique par des examens de dépistage ou par des signes fonctionnels gynécologiques (métrorragies, leucorrhées, douleurs).
■ Tout saignement génital impose la recherche d'un cancer du col O.
■ Le diagnostic repose sur l'examen anatomopathologique de biopsies cervicales ou d'une pièce de conisation.

Bilan d'extension

■ Examen clinique (options : sous anesthésie générale, cystoscopie, rectoscopie).
■ IRM pelvienne :
– taille tumorale (plus grandes dimensions), extension utérine, atteinte extra-utérine ;
– adénopathies pelviennes, iliaques communes, aortiques ;
– recherche d'une dilatation urétéro-pyélique.
■ Exploration abdominale : IRM ou tomodensitométrie.
■ TEP-TDM (option recommandée) ≥ stade IB1.
■ Évaluation radiologique thoracique ≥ stade IB1.
■ Dosage du SCC pour les cancers épidermoïdes.

Fiche Dernier tour

Pronostic

■ Les facteurs pronostiques des carcinomes micro-invasifs sont : le stade, la présence d'embols lymphatiques, une résection limite et l'atteinte ganglionnaire.
■ La survie globale est proche de 100 % en cas de CIS et de 98 % en cas de carcinome micro-invasifs.
■ Les facteurs pronostiques essentiels des carcinomes invasifs sont : le stade, la taille, la présence d'embols, l'atteinte ganglionnaire, la rupture capsulaire, l'atteinte ganglionnaire dépend du stade, de la taille et de l'âge.
■ La survie à 3 ans est : 90 % en cas de stade I, 70 % en cas de stade II, 70 % en cas de stade III, 20 % en cas de stade IV.

Traitement

■ La prise en charge thérapeutique peut faire appel, selon le stade de la maladie, à la chirurgie, la radiothérapie externe, la curiethérapie et la chimiothérapie, seules ou en association.
■ Pour les carcinomes stades IB1 : il n'y a pas de standard (3 options possibles) :
- chirurgie : colpo-hystérectomie élargie (intervention de Wertheim), une ovariectomie bilatérale et une lymphadénectomie pelvienne ;
- radiothérapie externe associée à une curithérapie ;
- association chirurgie et radiothérapie.

■ Pour les carcinomes stade ≥ IB2 : radiochimiothérapie.
■ Les formes métastatiques sont traitées par chimiothérapie.

Dépistage

■ Le but du dépistage est de diagnostiquer les lésions précancéreuses ou un cancer *in situ* (prévention secondaire) **0** et s'effectue par un frottis cervico-vaginal **0** :
- le premier frottis s'effectue à partir du début de l'activité sexuelle ;
- le second frottis s'effectue un an après le premier frottis (éliminer les faux négatifs) ;
- puis il est renouvelé tous les trois ans.

Prévention

■ Elle repose également sur la vaccination à visée prophylactique. *Gardasil* est le premier vaccin destiné à la prévention des infections par les HPV.
■ Il n'est recommandé que chez les jeunes filles de 14 ans et chez les jeunes filles et jeunes femmes de 15 à 23 ans n'ayant pas eu de rapports sexuels, ou au plus tard dans l'année suivant leur premier rapport.
■ Trois doses sont administrées (la seconde à 2 mois, la troisième à 6 mois).

Cancer du corps utérin (de l'endomètre)

Épidémiologie

■ Le cancer du corps utérin, hormono-dépendant, est souvent de diagnostic précoce de par sa symptomatologie.
■ Il touche typiquement une femme en post-ménopause.

Physiopathologie

■ Le cancer de l'endomètre est hormono-dépendant : il dépend de l'imprégnation en œstrogènes.
■ Les facteurs de risque sont les facteurs de risque d'hyperœstrogénie relative ou absolue (obésité, nulliparité, pauciparité, première grossesse tardive, ménopause tardive, anomalies du cycle avec périodes d'anovulation, traitement hormonal substitutif à base d'œstrogènes seuls sans progestatif).

Anatomopathologie

■ Les tumeurs épithéliales malignes de l'endomètre sont essentiellement des tumeurs épithéliales (carcinomes).

Fiche Dernier tour

■ Le type histologique le plus fréquent est l'adénocarcinome endométrioïde (80 % des cancers de l'endomètre).
■ Les autres formes de carcinomes plus rares sont l'adénocarcinome à cellules claires, l'adénocarcinome papillaire séreux, le carcinome muqueux, les carcinomes mixtes.
■ Les tumeurs mésenchymateuses sont beaucoup plus rares que les carcinomes (tumeur du muscle lisse : léiomyome, léiomyosarcome, tumeur du stroma endométrial).

Diagnostic

■ Toute métrorragie survenant en post-ménopause doit faire évoquer un cancer de l'endomètre 0.
■ Les signes sont peu spécifiques : métrorragies, leucorrhée, douleurs.
■ Examen clinique : il est le plus souvent normal.
■ Examens complémentaires pour confirmer le diagnostic :
– échographie par voie abdominale et endovaginale (épaississement de la muqueuse utérine plus ou moins irrégulier > 4 mm) ;
– frottis : peu d'intérêt diagnostique, car ils ne concernent pas la muqueuse endométriale ;
– hystéroscopie : elle guide le curetage biopsique et permet de visualiser la lésion, sa taille, son siège et de diriger la biopsie ;
– biopsies de l'endomètre : seul un examen anatomopathologique d'une biopsie qui permet d'affirmer le diagnostic de cancer de l'endomètre 0.

Bilan d'extension

■ **Examen clinique** pelvien, abdominal et des aires ganglionnaires.
■ **IRM pelvienne**. Critères nécessaires :
– volume tumoral, infiltration du myomètre, atteinte du stroma cervical, atteinte extra-utérine (ovaire) ;
– adénopathies pelviennes, iliaques communes, aortiques ;
– taille de l'utérus pour voie d'abord.
■ Imagerie abdominale par IRM ou TDM.
■ Options : CA 125, imagerie pulmonaire.

Traitement

■ Le traitement est essentiellement chirurgical : hystérectomie totale avec annexectomie bilatérale, cytologie péritonéale et exploration minutieuse de la cavité péritonéale, des ganglions pelviens et lombo-aortiques.
■ Dans les cas à haut risque, un curage lombo-aortique et une ommentectomie sont souvent recommandés.
■ Une radiothérapie et une curiethérapie peuvent être effectuées en adjuvant en cas de facteur de risque de récidive.

Pronostic

■ Les cancers de l'endomètre localisés sont de bon pronostic (*tableau 147-III*).
■ Les facteurs de mauvais pronostic sont : le type histologique, le grade histologique, le degré de pénétration du myomètre, l'envahissement ganglionnaire, l'invasion stromale endocervicale.

Tableau 147-III. Survie à 5 ans des cancers du corps de l'utérus

	Stade I	Stade II	Stade III	Stade IV
Survie à 5 ans	90 %	80 %	60 %	20 %

This page intentionally left blank

ITEM 148

Tumeur du côlon et du rectum

	Tour 1	Tour 2	Tour 3	Dernier tour
Date				

OBJECTIFS

- Diagnostiquer une tumeur du côlon et du rectum.
- Argumenter l'attitude thérapeutique et planifier le suivi du patient.

LIENS TRANSVERSAUX

- ITEM 138 Cancer : épidémiologie, cancérogenèse, développement tumoral, classification.
- ITEM 139 Facteurs de risque, prévention et dépistage des cancers.
- ITEM 140 Diagnostic des cancers : signes d'appel et investigations paracliniques ; stadification ; pronostic.
- ITEM 205 Hémorragie digestive.
- ITEM 217 Syndrome occlusif.
- ITEM 222 Anémie par carence martiale.
- ITEM 295 Amaigrissement.
- ITEM 297 Anémie.
- ITEM 298 Ascite.
- ITEM 300 Constipation.
- ITEM 318 Hépatomégalie et masse abdominale.



Sujets tombés au concours de l'Internat et aux ECN : 1995, 2005, 2007

- 1995, zone Sud : Un sujet de 58 ans, sans antécédents pathologiques connus, se voit proposer par son médecin traitant un test *Hémocult* dans le cadre d'une campagne de dépistage. Deux des 3 échantillons sont positifs. Le sujet n'a aucun antécédent familial de cancer recto-colique et l'interrogatoire par le médecin traitant ne découvre ni rectorragies ni méléna. Le sujet va régulièrement à la selle et ne se plaint d'aucune douleur abdominale. Il a été opéré à 20 ans d'une appendicite aiguë. Une NFS est demandée ; elle est normale. Le médecin demande un dosage de l'antigène carcino-embryonnaire (ACE) qui est à un taux de 2 ng/ml (normal < 5 ng/ml). L'examen clinique est négatif ainsi que le toucher rectal. Le sujet accepte d'avoir une coloscopie qui est menée jusqu'au bas-fond caecal et qui découvre un polype de 20 mm de diamètre situé au niveau du côlon sigmoïde, dont l'exérèse est faite au cours de cet examen. L'examen anatomopathologique du polype révèle qu'il comporte un contingent ayant subi une transformation cancéreuse. Il est cependant conclu que l'exérèse a été complète et qu'il n'est pas nécessaire d'opérer le malade pour faire une colectomie segmentaire.

1) Discuter brièvement les qualités de l'*Hémocult* utilisé comme test de dépistage d'une affection maligne recto-colique.
2) L'image du polype comporte une extrémité renflée et un pédicule qui le rattache à la paroi colique. Le pédicule comporte plusieurs couches de tissu colique. À partir de quel degré d'envahissement de la tranche de section du pédicule, une colectomie segmentaire est-elle justifiée ?
3) Ce polype comportait une zone cancéreuse, quelle était forcément la nature du polype qui s'est transformé ?
4) Expliquez brièvement pourquoi l'ACE a été trouvé négatif alors que ce sujet avait un polype cancéreux.
5) En fait, dans quelle situation précise le dosage du taux d'ACE est-il indiqué ?
6) Pour l'avenir, que conseillez-vous à ce sujet âgé de 58 ans pour assurer un dépistage d'une éventuelle affection maligne recto-colique ?

• 2005 : Un homme âgé de 62 ans, sans antécédent personnel ou familial particulier, se présente aux urgences de l'hôpital pour douleurs abdominales. Ces douleurs évoluent depuis 5 jours. Elles sont continues, en cadre. Il existe un arrêt des gaz depuis 24 h, la dernière selle date de 3 jours. On note un amaigrissement de 3 kg en un mois. Il n'y a pas de vomissement. À l'examen clinique, la température est à 37 °C, le pouls à 120/min, la tension artérielle à 10/7. Il existe un météorisme abdominal généralisé. La palpation abdominale met en évidence une légère sensibilité de la fosse iliaque droite. Il n'est pas palpé de masse abdominale. Le toucher rectal est indolore. L'ampoule rectale est vide. Les résultats des examens biologiques sont les suivants : hémoglobine : 12,5 g/dl, globules blancs : $7{,}5.10^9$/l, plaquettes : 250.10^9/l, taux de prothrombine : 95 %, TCA : malade : 31 sec/témoin 33 sec, sodium : 137 mmol/l, potassium : 4,2 mmol/l, chlorures : 102 mmol/l, CO_2 total : 26 mmol/l, bicarbonates : 21 mmol/l, protéines : 60 g/l, urée : 6,8 mmol/l, créatinine : 110 µmol/l, ALAT/ASAT : 45/35 UI/l (N < 45), phosphatases alcalines : 75 UI/l (N < 120), γ-GT : 30 UI/l (N < 32). Vous disposez d'une radiographie de l'abdomen sans préparation.

1) Comment définissez-vous le syndrome que présente ce patient ? Quels sont les arguments cliniques et radiologiques qui permettent de le justifier ?
2) Un autre examen radiologique est réalisé. Comment s'appelle-t-il ? Donnez en votre interprétation.
3) Quel autre examen radiologique aurait pu confirmer le syndrome que présente ce patient ?
4) Quel est le diagnostic étiologique le plus probable ?
5) Quelle intervention chirurgicale demandez-vous et dans quel délai ? Justifiez. Quelle alternative aurait pu être discutée ?
6) Quel bilan réalisez-vous dans les suites de cette intervention ?
7) Quelles sont les grandes lignes du traitement de l'étiologie évoquée à la question n° 4 ?
8) Quelle surveillance instaurez-vous la première année dans les suites de ce traitement ?
9) Dix-huit mois après l'intervention, une anomalie est détectée qui vous conduit à faire réaliser un examen tomodensitométrique abdominal. Quel est votre diagnostic ?

• 2007 : Une femme de 58 ans consulte pour une asthénie et une dyspnée d'effort apparues depuis plusieurs mois. Mariée, mère de 2 enfants âgés de 28 et 38 ans, elle est boulangère. Elle est ménopausée depuis l'âge de 50 ans. Elle pèse 76 kg et mesure 1,60 m (poids stable). Elle est tabagique à 40 paquets-année et se plaint d'une toux matinale depuis 3 ans. L'examen cardiovasculaire est normal. L'examen pulmonaire trouve une discrète diminution du murmure vésiculaire et quelques râles sous-crépitants des bases. L'examen de l'abdomen est normal. Les touchers pelviens sont normaux. L'échographie cardiaque ne met en évidence aucune anomalie. La radiographie thoracique est sans anomalie notable. Le ionogramme sanguin, les explorations biologiques hépatiques sont normaux. L'hémogramme trouve 8 000 globules blancs/mm^3 avec 73 % de polynucléaires neutrophiles, 20 % de lymphocytes, 5 % de monocytes, 2 % d'éosinophiles et 170 000 plaquettes/mm^3. L'hémoglobine est à 9 g/dl, le VGM à 72 μ^3, les réticulocytes à 70 000/mm^3. La CRP est à 5 mg/l.

1) Discutez l'origine de la dyspnée d'effort chez cette malade.
2) Interprétez les examens biologiques qualifiant l'anémie.
3) Devant ce type d'anémie, quels sont les signes ou symptômes que vous recherchez à l'interrogatoire à visée étiologique ?
4) On s'est orienté vers une origine digestive et on veut réaliser des investigations complémentaires. Expliquez le but et le déroulement de ces examens. Quelles sont les informations à donner et les précautions à prendre avant leur réalisation ?
5) Il a été retrouvé une masse unique bourgeonnante friable, saignant au contact du fibroscope, à 2 cm en amont du bas-fond cæcal. La biopsie de cette masse est en faveur d'un cancer. Quelle est la forme histologique la plus fréquemment retrouvée ?

6) Devant ce cancer, quel bilan initial d'extension proposez-vous ? Justifiez votre réponse.
7) Comment annoncez-vous le diagnostic à la patiente et quelles informations lui donnez-vous ?
8) Une hémicolectomie droite avec rétablissement de continuité a été réalisée. De quels éléments avez-vous besoin pour discuter d'un éventuel traitement adjuvant lors de la concertation multidisciplinaire?

CONSENSUS

• Recommandations européennes. www.esmo.org
• Thésaurus national de cancérologie digestive de la FFCD, 2007. http : //www.snfge.asso.fr/01-bibliotheque/0g-thesaurus-cancerologie/publication5/sommaire-thesaurus.asp#1218
• Coloscopie virtuelle. Avis sur les actes, HAS, janvier 2010. http : //www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-02/avis_coloscopie_virtuelle.pdf
• Synthèse méthodique (SOR) : Intérêt de la chimiothérapie périopératoire dans la prise en charge des patients atteints d'un adénocarcinome du rectum résécable d'emblée, décembre 2007. http : //www.snfge.org/01-Bibliotheque/0D-Pratiques-cliniques/Reco_hors_HAS/SOR-chimio-rectum.pdf
• *Avastin* (bevacizumab), anticorps monoclonal qui se lie au VEGF. HAS, 2009. http : //www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-08/synthese_davis_avastin_-_ct-6250.pdf
• ALD n° 30 – Cancer colo-rectal. HAS, février 2008. http : //www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/guide_colon_version_web.pdf
• Colectomies par cœlioscopie ou par laparotomie avec préparation par cœlioscopie. HAS, avril 2007. http : //www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/synthese_colectomies_par_coelioscopie.pdf
• Pose, ablation ou changement d'une endoprothèse du côlon, par coloscopie. HAS, février 2006. http : //www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/synthese_endoprothese_colon.pdf
• Cœlioscopie en chirurgie du cancer colo rectal. HAS, mars 2005. http : //www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/Coelio_cancer_colo_rectal_synth.pdf
• Choix des thérapeutiques du cancer du rectum. AFC/HAS, novembre 2005. http : //www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/Cancer_rectum_fiche.pdf
• Endoscopie digestive basse : indications en dehors du dépistage en population. ANAES, avril 2004. http : //www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/fiche_de_synthese_endoscopie_digestive_2004.pdf

POUR COMPRENDRE…

- Le côlon est en amont de la jonction recto-sigmoïdienne, située à plus de 15 cm de la marge anale en rectoscopie et au-dessus du corps de la 3e vertèbre sacrée (de profil au-dessus du promontoire).
- La distance par rapport à la marge anale est :
  – pour le bas rectum : 0 à 5 cm ou mieux < 2 cm du bord supérieur du sphincter ;
  – pour le moyen rectum : 5 à 10 cm ou mieux 2 à 7 cm du bord supérieur du sphincter ;
  – pour le haut rectum : 10 à 15 cm ou mieux plus de 7 cm du bord supérieur du sphincter ;
  – pour le côlon : > 15 cm ou au-dessus du corps de la 3e vertèbre sacrée.

- On dénombre quatre grands types de tumeurs colorectales malignes : les adénocarcinomes, les tumeurs endocrines, les lymphomes et les tumeurs mésenchymateuses.
- Un polype colorectal désigne une tumeur de petite dimension faisant saillie dans la lumière du côlon ou du rectum sans préjuger de sa nature histologique.
- Le polype peut être sessile, pédiculé ou plan, de nature bénigne ou maligne.
- Lorsqu'il existe de nombreux polypes (> 10), on parle de polypose.
- Le cancer du tiers supérieur du rectum doit être traité comme un cancer du côlon.
- Le traitement du cancer du côlon repose sur la chirurgie parfois associée à de la chimiothérapie adjuvante.
- Le cancer du rectum expose non seulement à une diffusion métastatique (hépatique et pulmonaire), mais aussi à des récidives locales très pénibles et généralement non résécables.
- Le traitement du cancer du rectum localisé repose sur la résection chirurgicale, souvent associée à une radiothérapie préopératoire et à une chimiothérapie soit préopératoire concomitante à l'irradiation, soit postopératoire.

I. ÉPIDÉMIOLOGIE

ITEM 138

- Le cancer colorectal est un problème de santé publique : 37 000 nouveaux cas par an en France.
- C'est le plus fréquent des cancers digestifs, le **3e cancer le plus fréquent** après le cancer du sein et de la prostate : 11 % des cancers incidents, 2e chez la femme et 3e chez l'homme.
- Le sex-ratio est de 1,5 en faveur des hommes. L'âge moyen au diagnostic est d'environ 70 ans.
- L'incidence standardisée est de 38/100 000 chez les hommes et 25/100 000 chez la femme.
- Le cancer colorectal est responsable de près de 17 000 décès par an en France, 2e rang des décès par cancer (11 %). Les taux de mortalité standardisés sont 15/100 000 chez l'homme et 9/100 000 chez la femme.
- La survie à 5 ans est de 60 % tous stades confondus.
- 5 % des Français auront un cancer colorectal et l'incidence augmente régulièrement avec l'âge.
- Les cancers coliques sont répartis :
  - pour les deux tiers à gauche : sigmoïde 50 %, côlon descendant 15 % ;
  - pour un tiers à droite : cæcum 15 %, côlon ascendant 20 %.

II. ANATOMOPATHOLOGIE

A. Polypes

On peut distinguer quatre types de polypes.

1. Polypes hyperplasiques

- Ils se présentent comme un simple allongement des cryptes glandulaires dont le contour luminal prend un aspect festonné.
- Ils prédominent dans le côlon distal et le rectum.
- La prévalence des polypes hyperplasiques sporadiques augmente avec l'âge ; elle est de l'ordre de 20 % à 30 % à 50 ans
- Ils n'ont aucun risque de dégénérescence.

2. Polypes juvéniles

- Ils sont formés de tubes kystiques développés dans un chorion souvent inflammatoire.
- Les polypes juvéniles sporadiques sont rares, le plus souvent uniques et observés chez les enfants jeunes.

3. Pseudo-polypes inflammatoires

- Ils sont formés de muqueuse et de tissu de granulation.
- On les rencontre après cicatrisation d'ulcérations de rectocolite hémorragique et de maladie de Crohn.

4. Polypes adénomateux

- Ce sont des tumeurs bénignes à risque de dégénérescence maligne.
- Ils résultent de la prolifération des cellules des glandes de Lieberkühn.
- Le diagnostic est effectué sur le prélèvement d'une biopsie ou la pièce de résection du polype.
- Il en existe trois types :
  - adénomes tubuleux (75 %) : comportent plus de 80 % de composante tubuleuse ;
  - adénomes villeux (5 %) : comportent plus de 80 % de composante villeuse ;
  - adénomes tubulo-villeux (20 %) : contiennent entre 20 % et 79 % de composante villeuse.
- Ces adénomes peuvent être classés selon deux grades de dysplasies :
  - dysplasies de bas grade : persistance de la mucosécrétion, pléomorphisme nucléaire peu marqué ;
  - dysplasies de haut grade : perte de la mucosécrétion, pléomorphisme nucléaire marqué.
- L'incidence des polypes adénomateux augmente avec l'âge : près de 20 % des individus de plus de 70 ans sont porteurs d'adénomes coliques.
- Les adénomes sont des lésions précancéreuses : le risque de transformation augmente avec la taille du polype.
- Ils sont le plus souvent asymptomatiques, découverts au cours d'une coloscopie de dépistage.
- Les polypes adénomateux doivent être surveillés régulièrement en raison du risque de transformation maligne.

B. Carcinomes

- Ce sont des tumeurs malignes développées à partir des cellules épithéliales, essentiellement des cellules glandulaires réalisant des adénocarcinomes.

- Macroscopiquement, ce sont souvent des tumeurs végétantes ou ulcéro-végétantes, nécrosées plus ou moins sténosantes. Parfois, ce sont des tumeurs infiltrantes pures sans extension endoluminale.
- On distingue :

O
  - les adénocarcinomes typiques lierberkühniens : les plus fréquents ;
  - les carcinomes médullaires ;
  - les adénocarcinomes mucineux ;
  - les carcinomes à cellules indépendantes ;
  - les carcinomes à petites cellules ;
  - les carcinomes indifférenciés.
- Les carcinomes colorectaux sont classés en trois grades : peu, modérément et bien différencié.
- Les cancers colorectaux se répartissent de la manière suivante sur le tube digestif :
  - côlon droit : 30 % ;
  - côlon transverse : 20 % ;
  - côlon gauche descendant : 5 % ;
  - côlon sigmoïde : 20 % ;
  - rectum : 25 %.

C. Tumeurs endocrines

- On distingue les tumeurs bien différenciées (bénigne ou de pronostic incertain), les carcinomes endocrines bien différenciés et les carcinomes endocrines peu différenciés.
- Les critères de malignité des tumeurs endocrines sont : l'infiltration de la couche musculeuse et la présence de métastases.

D. Lymphomes

- Ce sont essentiellement les lymphomes du MALT (*mucosa-associated lymphoid tissue*) ITEM 150.
- On trouve également les lymphomes du manteau (anciennement lymphome lymphocytique) qui se présentent comme de multiples polypes sous-muqueux de la paroi colique. Les cellules lymphomateuses ont le phénotype immunologique suivant : CD20+CD5+cycline D1+(Bcl-1) avec fréquemment une translocation t(11,14).

E. Tumeurs mésenchymateuses

- Ce sont essentiellement des tumeurs bénignes : lipome, léiomyome.
- Parfois malignes : tumeurs stromales ou GIST (*Gastro-Intestinal Stromal Tumor*).

III. PHYSIOPATHOLOGIE ITEMS 138 et 139

- Un élément fondamental de la carcinogenèse colique réside dans la séquence

O adénome-carcinome :
  - il existe une séquence adénome-carcinome chez la majorité des cancers colorectaux (75 %–80 %) ;
  - un adénome peut se transformer en adénocarcinome selon la séquence : adénome → dysplasie légère → dysplasie modérée → dysplasie sévère →

adénocarcinome ; on distingue actuellement les adénomes des bas grade (dysplasie légère ou modérée) des adémomes de haut grade (dysplasie sévère) ;

– les adénomes sont des tumeurs bénignes à risque de dégénérescence qui dépend :
  - du type histologique : l'adénome villeux est le plus à risque,
  - du degré de dysplasie,
  - du nombre,
  - de la taille : plus la taille est volumineuse (> 1 cm), plus le risque est élevé. La probabilité cumulative de transformation cancéreuse d'un adénome de diamètre supérieur ou égal à 1 cm est de 2,5 % à 5 ans, 8 % à 10 ans et 24 % à 20 ans ;

– la fréquence des adénomes est élevée et augmente avec l'âge (30 % au-delà de 65 ans) ;

– leur localisation est plus fréquente dans le côlon gauche et le rectum ;

– un antécédent personnel ou familial d'adénome ou de cancer colorectal augmente le risque de développer un autre adénome ;

– tout adénome bénin est par définition en dysplasie de bas grade. La dysplasie de haut grade correspond au premier stade du cancer (cancer intra-épithélial).

■ Un autre élément consiste en l'existence de syndromes génétiques prédisposants (< 10 % de l'ensemble des cancers colorectaux).

■ HNPCC (syndrome de Lynch), *Hereditary Non Polyposis Colorectal Cancer* :

– il s'agit d'une forme familiale héréditaire sans polypose de transmission autosomique dominante à forte pénétrance, responsable d'environ 1 à 5 % de l'ensemble des cancers colorectaux ;

– il survient plus tôt que les cancers sporadiques (40 ans), plus souvent dans le côlon droit et souvent associé à d'autres cancers (ovaires, endomètres, cancers urologiques) ;

– il s'explique par une instabilité microsatellitaire secondaire à une mutation sur plusieurs gènes impliqués dans la réparation de l'ADN ;

– le syndrome de Lynch est affirmé en présence de tous les critères d'Amsterdam II :
  - au moins 3 sujets atteints de cancers du spectre HNPCC (côlon-rectum, endomètre, ovaire, grêle, uretère ou cavités excrétrices rénales) dont 1 uni aux 2 autres au premier degré,
  - au moins 2 générations successives concernées,
  - au moins 1 cancer diagnostiqué avant l'âge de 50 ans ; tumeurs vérifiées par examen histologique ;

– les formes incomplètes sont fréquentes ;

– les indications d'une consultation d'oncogénétique sont :
  - personnes ayant deux parents atteints par un cancer du spectre dont un avant l'âge de 50 ans,
  - malades ayant un antécédent personnel de cancer du spectre HNPCC,
  - malades de moins de 40 ans,
  - présence d'une instabilité microsatellitaire chez un patient de moins de 60 ans ou quel que soit l'âge en cas d'antécédent au 1er degré d'un cancer du spectre HNPCC ;

- la recherche du phénotype d'instabilité microsatellitaire (MSI⁺) s'effectue :
  - à l'aide des techniques de biologie moléculaire par PCR,
  - au moins 3 des 5 marqueurs microsatellites testés devront être positifs pour retenir le phénotype d'instabilité microsatellitaire,
  - en complément, l'immunohistochimie à la recherche d'une extinction de l'une ou l'autre des protéines de la réparation (MMR) MSH2, MLH1, MSH6 permettra alors d'orienter la recherche de l'altération génétique causale vers l'un ou l'autre gène,
  - en cas d'extinction de MLH1, la recherche de la mutation B-RAF V600E est recommandée. Si celle-ci est présente, il n'est pas nécessaire de réaliser un séquençage des gènes *MMR*,
  - en l'absence de la mutation B-RAF V600E ou d'emblée en cas d'extinction de MSH2 ou MSH6 un séquençage des gènes *MMR* peut être proposé.

- Polypose adénomateuse familiale :
  - elle est caractérisée par la présence de plus de 100 adénomes colorectaux ;
  - elle est responsable d'environ 1 % de l'ensemble des cancers colorectaux ;
  - c'est une maladie héréditaire autosomique dominante à forte pénétrance ;
  - deux gènes ont été reconnus comme responsables du phénotype :
    - le gène *APC*, responsable d'une transmission autosomique dominante de la maladie,
    - le gène *MYH*, responsable d'une transmission autosomique récessive de la maladie-syndrome MAP (MYH-*associated polyposis*) ;
  - il peut exister dans les deux cas des formes atténuées de polypose de diagnostic plus difficile ;
  - dans les deux cas, il existe des manifestations extracoliques bénignes et malignes qui peuvent être responsables d'une morbidité importante (tumeur desmoïde et tumeur duodénale) ;
  - un diagnostic génétique direct est possible dans les deux cas, permettant de dépister les sujets à risque des familles et de proposer une chirurgie prophylactique lorsqu'elle est nécessaire.
- Syndrome de Peutz-Jeghers :
  - secondaire à une mutation du gène *LKB1/STK11* ;
  - responsable de polypes hamartomateux de l'intestin grêle et du côlon, et d'une lentiginose périorificielle ;
  - les risques de cancers portent sur le côlon, l'intestin grêle, le pancréas et l'ovaire.
- Polypose hyperplasique ou mixte : le risque de cancer colorectal tient aux contingents adénomateux des polypes hyperplasiques ou aux adénomes associés.
- Les maladies inflammatoires chroniques constituent un autre facteur de risque :
  - la maladie de Crohn et la rectocolique hémorragique sont à risque de cancer colorectal ;
  - ce risque augmente avec l'étendue et la durée d'évolution des maladies inflammatoires.
- Les facteurs de risque alimentaires sont incriminés :

- consommation élevée en triglycérides saturés et en cholestérol;
- consommation faible en fibres alimentaires.

■ Il existe deux grandes voies de carcinogenèse colique :
- l'instabilité chromosomique : perte d'hétérozygotie :
  - c'est le mécanisme le plus fréquent,
  - il résulte d'une perte chromosomique conduisant à une perte d'allèles de gènes suppresseurs de tumeurs;
- l'instabilité génétique : instabilité de microsatellites (phénotype MSI, *microsatellite instability*) :
  - c'est un mécanisme plus rare impliqué dans 15 % des CCR essentiellement du côlon droit,
  - il résulte d'anomalies quantitatives ou qualitatives des enzymes impliquées dans la réparation de l'ADN (protéines MMR : *DNA mismatch repair*),
  - les erreurs de réplication sont fréquentes au niveau des séquences microsatellites et sont donc mal réparées,
  - ces anomalies conduisent à l'inactivation de gènes impliqués dans le contrôle du cycle cellulaire ou de l'apoptose puis à un cancer.

■ Extension du cancer colique :
- extension locale :
  - l'extension se fait d'abord au niveau local en envahissant les différentes couches de la paroi colorectale de la muqueuse à la séreuse puis les organes de voisinage,
  - la dissémination péritonéale explique parfois la survenue de métastases ovariennes;
- extension lymphatique :
  - l'extension s'effectue dans les différents relais ganglionnaires péricoliques,
  - puis les ganglions intermédiaires et enfin les ganglions latéro-aortiques;
- extension métastatique :
  - l'extension peut s'effectuer par voie hématogène en réalisant des métastases sur les organes à distance,
  - les sites métastatiques sont essentiellement le foie, le poumon et le péritoine,
  - les métastases sont observées dans 40 à 60 % des cas (synchrones dans 25 % des cas). Sur 100 patients atteints de cancers coliques, 15 à 20 ont des métastases hépatiques synchrones et 20 auront des métastases hépatiques métachrones dans les 5 ans.

■ Extension du cancer rectal :
- elle se fait localement :
  - vers le sacrum en arrière, la sphère urogénitale en avant, la graisse périrectale latéralement,
  - le bas rectum sous-péritonéal ne possède pas de séreuse expliquant la fréquence élevée des récidives locorégionales dans la graisse périrectale;
- par voie lymphatique périrectale puis latéro-aortique;
- par voie hématogène avec métastases hépatiques, pulmonaires et osseuses.

IV. DIAGNOSTIC ITEM 140

A. Circonstances de découverte

- Signes généraux : altération de l'état général, anorexie, amaigrissement, fièvre chronique.
- Différents signes digestifs prédominent :
  - O – troubles du transit récents : constipation récente, diarrhée, alternance diarrhée-constipation ITEM 300 ;
  - O – hémorragies digestives (40 %) : rectorragies (émission de sang rouge par l'anus témoignant surtout d'une tumeur du côlon gauche), méléna (en cas de tumeur cæcale ou du côlon ascendant) ou hémorragie révélée par un syndrome anémique (surtout en cas de tumeur du côlon droit) ITEM 205 ;

> O Toute rectorragie même en présence d'hémorroïde doit faire pratiquer un toucher rectal et une coloscopie.

  - O – douleurs abdominales (40 %) : diffuse ou à type de pesanteur abdominale, parfois révélée par une douleur liée à un syndrome occlusif. Elles sont souvent à type de pesanteur ou de tension ;
  - – syndrome rectal pour les cancers du rectum : ténesme (tension intrarectale douloureuse), épreinte (sensation de faux besoins), impériosités avec émission de glaires afécales.
- Complications : syndrome occlusif ITEM 217, péritonite par perforation diastatique ou tumorale.
- Métastases révélatrices : adénopathie sus-claviculaire, douleurs osseuses, hépatomégalie.
- Révélation par la coloscopie à l'occasion d'un dépistage chez un sujet à risque ou par le test *Hémocult* ou lors de l'exploration d'une autre pathologie colique.
- Les localisations au niveau des angles coliques droit et gauche sont révélées souvent par un syndrome occlusif tandis que les cancers du côlon ascendant ou descendant peuvent induire une hydronéphrose par envahissement des uretères.
- Les signes fonctionnels les plus fréquents en cas de cancer du côlon gauche sont : troubles du transit, hémorragie et douleurs abdominales.
- Les signes fonctionnels les plus fréquents en cas de cancer du côlon droit sont : douleur abdominale, anémie et altération de l'état général.

B. Examen clinique

- Il est complet, centré sur l'appareil digestif.
- O Il est souvent pauvre en cas de cancer colique.
- Recherche de facteurs de risque : antécédent personnel ou familial d'adénome, de cancer colorectal, notion de syndrome prédisposant.
- Examen abdominal : il recherche une carcinose péritonéale, une hépatomégalie ITEM 318, une ascite, une masse abdominale dure, irrégulière, mal limitée, sensible, immobile à la respiration.

- Le toucher rectal : systématique, il évalue : 0
  - sur un sujet en décubitus dorsal, cuisses fléchies ou en décubitus latéral gauche ou en position genu-pectorale;
  - il recherche une lésion dure, irrégulière qui peut être végétante et/ou infiltrante et/ou ulcérée;
  - la distance de la tumeur par rapport à la marge anale et à la sangle pubo-rectale;
  - la taille mesurée en centimètres;
  - la mobilité de la tumeur par rapport aux plans pariétaux profonds;
  - l'extension circonférentielle;
  - il recherche du sang sur le doigtier, un nodule du cul-de-sac de Douglas.
- Examen ganglionnaire : recherche d'adénopathies sus-claviculaires. 0
- Le reste de l'examen recherche :
  - un épanchement pleural;
  - des douleurs osseuses provoquées;
  - des signes neurologiques déficitaires;
  - des signes en faveur d'une thrombose veineuse profonde.

C. Examens complémentaires

1. Examens biologiques

- NFS : recherche une anémie inflammatoire ou ferriprive ou mixte ITEMS 222 et 297.
- Bilan hépatique : il recherche une cytolyse, une cholestase anictérique en cas de métastases hépatiques.
- Albuminémie : recherche une dénutrition.
- CRP-ferritine : recherche un syndrome inflammatoire.
- Marqueurs tumoraux : ACE (antigène carcino-embryonnaire) et Ca 19-9 :
  - l'ACE est une glycoprotéine synthétisée par les cellules coliques et sécrétées dans la circulation sanguine (taux normal est inférieur à 5 ng/ml);
  - ces marqueurs sont peu sensibles et peu spécifiques;
  - ils n'ont de valeur que s'ils sont élevés avant tout traitement dans le cadre de la surveillance; 0
  - une élévation de l'ACE peut se voir dans les autres adénocarcinomes (du sein, de la thyroïde, de l'estomac ou du pancréas) et dans des affections bénignes (colite inflammatoire, adénome colorectal).

2. Examen endoscopique et radiologique

- Coloscopie (*fig. 148-1*) : c'est l'examen de référence : 0
  - après information du patient sur les risques potentiels et obtention de son consentement, sous anesthésie générale en l'absence de contre-indication et après préparation colique;
  - elle doit explorer l'ensemble du cadre colique;
  - à la recherche de cancer : lésions ulcéro-bourgeonnantes dures sous la pince, saignant au contact, irrégulières;
  - à la recherche de lésions associées : adénome, cancer synchrone;
  - elle précise aussi la localisation sur le cadre colique, l'extension circonférentielle, le caractère sténosant;

Fig. 148-1. Aspect endoscopique d'une tumeur colique.
Source : *Hépato-gastro-entérologie*. K. Aziz, D. Bonnet, J.-M. Péron. Collection *Cahiers des ECN*. Elsevier Masson, Paris, 2008.

- elle permet la réalisation de prélèvements biopsiques ou l'exérèse des adénomes ;
- en cas de sténose infranchissable, une coloscopie devra être réalisée dans les 6 mois suivant la résection.

O ■ Rectoscopie au tube rigide et/ou coloscopie courte en cas de tumeur rectale :

- à la rechuche position genu-pectorale ou en décubitus latéral gauche sur un rectum vide ;
- elle apprécie l'extension circonférencielle, la taille de la lésion et mesure la distance entre le pôle inférieur de la tumeur et la marge anale ;
- elle permet la réalisation des biopsies.

■ Lavement baryté (*fig. 148-2*) :

- s'effectue en simple contraste avec de la baryte ou en cas de suspicion de complications avec des hydrosolubles ;
- montre un aspect pseudopolypoïde avec attraction de la paroi au niveau de la base d'implantation. À un stade plus tardif, on observe une lésion sténosante, circonférentielle et irrégulière avec raccordement brutal à la paroi ;
- son indication est devenue très rare.

■ Scanner avec opacification de la paroi colique (à l'aide d'eau, de baryte ou d'air) (*fig. 148-3*) : il peut retrouver une lésion endoluminale, un épaississement pariétal ou une lésion pelvienne avec envahissement des organes de voisinage.



Fig. 148-2. Lavement baryté montrant une sténose serrée en rapport avec un probable cancer colique.
Source : *Radiodiagnostic*, par J.-M. Tubiana *et al.* Collection *Abrégés Connaissances et pratique*, Masson, Paris, 2004.



Fig. 148-3. Aspect scannographique d'un cancer colique.
Source : *Radiodiagnostic*, par J.-M. Tubiana *et al.* Collection *Abrégés Connaissances et pratique*, Masson, Paris, 2004.

- Écho-endoscopie rectale avec sonde de haute fréquence :
  - mesure la distance entre le pôle inférieur de l'infiltration tumorale et le plan du plancher pelvien (plan des releveurs de l'anus) ;
  - évalue l'extension pariétale et l'envahissement ganglionnaire ;
  - permet de classer la tumeur : uT1 : muqueuse et sous-muqueuse, uT2 : musculeuse, uT3 : graisse périrectale, uT4 : organe de voisinage ;
  - permet de distinguer les tumeurs intramuqueuses (m) des cancers envahissant la sous-muqueuse (sm1, 2 ou 3) :
  - les tumeurs m et sm1 sont sans risque ganglionnaire ;
  - les tumeurs sm3 sont à haut risque d'atteinte ganglionnaire ;
  - des adénopathies suspectes doivent être ponctionnées et analysées en cytologie.
- IRM pelvienne (*fig. 148-4*) :
  - en cas de grosse tumeur suspectée d'être T3 ou T4 et dont la résécabilité R0 n'est pas certaine à l'issue des explorations précédentes ;
  - étudie l'infiltration du sphincter anal ;
  - mesure la distance entre la marge latérale de la tumeur ou d'un ganglion et le *fascia recti* (limite externe du mésorectum).

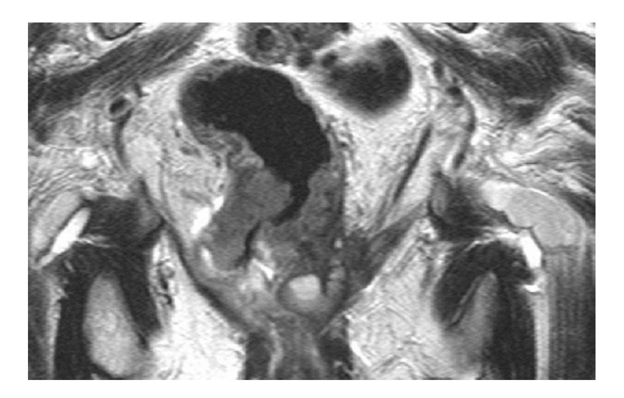


Fig. 148-4. IRM pelvienne.
Source : *Guide d'imagerie abdominopelvienne*, par L. Arrivé et J.-M. Tubiana. Masson, Paris, 2004.

D. Bilan d'extension

0



1. En cas de cancer colique

2. En cas de cancer rectal

- Scanner thoraco-abdomino-pelvien : il recherche des métastases hépatiques, pulmonaires et une carcinose péritonéale.

CONSENSUS

Thésaurus de cancérologie 2007 de la FFCD

- Examen clinique complet à la recherche de métastases.
- Échographie + radiographie de thorax (référence) ou scanner thoraco-abdomino-pelvien avec contraste si tumeur à haut risque de récidive en cas de tumeur colorectale localisée (métastases ganglionnaires) ou systématiquement en cas de tumeur colorectale métastatique.
- En cas de métastases hépatiques, IRM hépatique si contre-indication à l'injection d'iode ou si caractérisation insuffisante.
- Coloscopie : si incomplète en préopératoire, il faut la prévoir dans les 6 mois postopératoires.
- Opacification radiologique seulement si occlusion aiguë, coloscopie incomplète ou problème de repérage : par un lavement aux hydrosolubles, lavement baryté ou coloscanner selon les cas et la disponibilité.
- Dosage de l'ACE : discuté, il n'a de valeur que s'il est augmenté en préthérapeutique. Dans ce cas, il peut être utile dans le cadre de la surveillance.

- Coloscopie : elle recherche des lésions associées sus-jacentes (cancers synchrones, adénomes et des diverticules associés) Elle est à refaire 3 à 6 mois après l'intervention si elle a été incomplète en préopératoire.
- ACE et Ca19-9 : ils n'ont de valeur avant tout traitement.
- Toute lésion suspecte doit faire l'objet d'une exploration spécifique par IRM ou parfois TEP-TDM si elle risque d'influencer la décision thérapeutique.

E. Classification

La classification TNM (UICC 2002) pour les cancers du côlon doit être utilisée ; les
O classifications de Dukes et d'Astler-Coller ne doivent plus être utilisées :

- **T** : **extension locale** :
  - Tis : intra-épithéliale ou chorion ;
  - T1 : sous-muqueuse ;
  - T2 : musculeuse ;
  - T3 : sous-séreuse ;
  - T4 : tumeur perforant le péritoine viscéral ou un organe de voisinage.
- **N** : **extension ganglionnaire** :
  - N0 : pas de métastase ganglionnaire ;
  - Nx : ganglions non évalués ;
  - N1 : 1 à 3 ganglions métastatiques régionaux ;
  - N2 : 4 ganglions métastatiques régionaux ou plus.
- **M** : **Extension à distance**
  - M0 : pas de métastase ;
  - M1 : métastases à distance (dont ganglions sus-claviculaires).

Les stades permettent de mieux poser les indications thérapeutiques :

- Stade I = pT1-T2 N0 M0 : sous-séreuse intacte sans métastase ganglionnaire.
- Stade IIA = pT3 N0 M0 : sous-séreuse atteinte sans métastase ganglionnaire.
- Stade IIB = pT4 N0 M0 : séreuse franchie et/ou perforée, et/ou envahissement d'organes voisins, sans métastase ganglionnaire.
- Stade IIIA = pT1, T2, N1 M0 : envahissement ganglionnaire.
- Stade IIIB = pT3, T4, N1 M0.
- Stade IIIC = tous T, N2 M0.
- Stade IV = tous T, tous N, M1 : métastases à distance.

Pour les tumeurs rectales, la classification TNM est la suivante :

- **Extension locale**
  - Tis : tumeur intra-épithéliale (carcinome *in situ*) ou envahissant le chorion ;
  - T1 : tumeur envahissant la sous-muqueuse ;
  - T2 : tumeur envahissant la musculeuse ;
  - T3 : tumeur envahissant la graisse périrectale ;
  - T4 : tumeur envahissant au moins un organe de voisinage ;
  - Tx : la tumeur primitive ne peut être évaluée.
- **N** : **extension ganglionnaire**
  - N0 : pas de métastase ganglionnaire ;
  - Nx : ganglions non évalués ;
  - N1 : 1 à 3 ganglions métastatiques régionaux ;
  - N2 : 4 ganglions métastatiques régionaux ou plus.
- **M** : **extension à distance**
  - M0 : pas de métastase ;
  - M1 : métastase.

Les stades pour les cancers rectaux sont les suivants :

- Stade I = pT1-T2 N0 M0 : graisse périrectale intacte sans métastase ganglionnaire.
- Stade IIA = pT3 N0 M0 : graisse périrectale atteinte sans métastase ganglionnaire.
- Stade IIB = pT4 N0 M0 : méso-rectum franchi et/ou envahissement d'organes voisins, sans métastase ganglionnaire.
- Stade IIIA = pT1-T2, N1 M0.
- Stade IIIB = pT3-T4, N1 M0.
- Stade IIIC = tous T N2 M0.
- Stade IV = tous T, tous N, M1 : métastases à distance.

F. Bilan préthérapeutique

- Il évalue les autres facteurs qui influencent la décision thérapeutique.
- Recherche et évaluation des comorbidités (bilan d'opérabilité ou préchimiothérapie) :
  – évaluation cardiovasculaire (ECG, échographie cardiaque avant une intervention ou une chimiothérapie par 5-FU) ;
  – évaluation de la fonction rénale et hépatique ;
  – consultation d'anesthésie.

O
- Recherche et évaluation de l'état psychologique :
  – antécédent psychiatrique, recherche de dépression ;
  – prise de psychotropes ;
  – voire consultation avec un oncopsychologue dans le cadre du dispositif d'annonce ITEM 142.

O
- Recherche et évaluation sociale :
  – évaluation de l'habitat ;
  – du contexte familial et professionnel au mieux par un assistant social.

O
- Recherche d'une prédisposition génétique :
  – recherche de cancers épidémiologiquement liés : endomètre, ovaire, grêle, uretère ou cavités excrétrices rénales ;
  – recherche d'antécédents familiaux de cancers.

V. COMPLICATIONS

O
- Infection :
  – le risque est l'abcès péritumoral, la péritonite ou la fistulation vers les organes de voisinage ;
  – responsable d'un syndrome septique voire d'une bactériémie ;
  – cliniquement : se manifeste par une fièvre, des douleurs abdominales, parfois une défense ;
  – le scanner abdominal montre la collection péricolique.

O
- Occlusion ITEM 217 :
  – complication fréquente des cancers coliques gauches ;
  – mode de révélation fréquent des cancers coliques (20 %) ;
  – cliniquement : se manifeste par un arrêt des matières et des gaz, des vomissements, une distension abdominale ;
  – l'ASP montre des niveaux hydroaériques plus hauts que larges ;
  – le scanner précise le niveau de l'occlusion et la tumeur.

O
- Perforation :
  – c'est un risque des cancers coliques gauches ;
  – elle peut siéger au niveau de la tumeur directement ou au niveau du côlon situé en amont d'une sténose tumorale, en particulier au niveau du cæcum (perforation diastatique).
- Hémorragie :
  – le plus souvent, progressive avec manifestations insidieuses révélées par un syndrome anémique ;

– plus rarement, hémorragie abondante à traiter en urgence.

- Fistulisation :
  – dans les cancers du rectum ;
  – Il peut s'agir de fistules recto-vaginales ou recto-vésicales.

VI. DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL

- Devant une sténose colique, on évoquera :
  – une sigmoïdite diverticulaire : le scanner abdominal et la coloscopie permettent d'exclure ce diagnostic ;
  – une colite ischémique :
    • elle survient surtout chez des patients avec des facteurs de risque d'athérosclérose,
    • les données histologiques poseront le diagnostic ;
  – une colite radique : le contexte permet de faire facilement le diagnostic ;
  – une colite inflammatoire : chez un sujet jeune avec de nombreuses localisations digestives de la maladie ;
  – une colite tuberculeuse.
- En cas de tumeur rectale :
  – en cas d'ulcération, on évoquera :
    • une rectite radique,
    • une rectite ischémique,
    • une ulcération vénérienne,
    • une ulcération thermométrique ;
  – en cas de sténose, on évoquera :
    • une sténose radique,
    • une sténose ischémique,
    • une compression extrinsèque par un organe de voisinage.

VII. PRONOSTIC

- Les facteurs de mauvais pronostic du cancer colorectal sont :
  – en cas de tumeur colique localisée :
    • le stade : les T4 sont plus graves que les T3,
    • l'envahissement ganglionnaire, 0
    • le degré de différenciation,
    • l'existence de perforation ou d'une occlusion,
    • la présence d'un envahissement nerveux, veineux ou lymphatique,
    • histologie de carcinomes à cellules indépendantes et les carcinomes à petites cellules sont de mauvais pronostic tandis que les carcinomes médullaires et les carcinomes mucineux sont de meilleur pronostic (association à un phénotype d'instabilité des microsatellites) ;
  – en cas de tumeur rectale localisée : en plus des facteurs ci-dessus, la qualité de l'exérèse chirurgicale est essentielle ;
  – en cas de tumeur métastatique :
    • l'état général,

- le nombre de sites métastatiques,
- le taux de lactico-deshydrogénase (LDH).

■ Tous stades confondus, le taux de survie à 5 ans est de 50 %.



VIII. TRAITEMENT

Objectifs de la prise en charge

■ Établir le diagnostic et le type histologique du cancer.

■ Annoncer le diagnostic conformément aux préconisations du dispositif d'annonce.

■ Déterminer le stade de la maladie pour guider la prise en charge et le choix de la stratégie thérapeutique.

■ Rechercher les comorbidités et les contre-indications aux traitements.

■ Apporter l'information nécessaire afin que le patient participe à sa prise en charge.

■ Conduire le traitement le plus adapté.

■ Prendre en charge les complications liées à la maladie ou aux traitements.

■ Préserver la qualité de vie et proposer un soutien au patient et à son entourage.

■ Accompagner le patient dans l'acquisition et le maintien des compétences dont elle a besoin pour participer à sa prise en charge et gérer au mieux sa maladie.


CONSENSUS

Critères de qualité de la prise en charge (recommandations INCA)

■ La prise en charge thérapeutique est définie en accord avec le patient sur la base de l'avis rendu en RCP et adressé à son médecin traitant.

■ Les indications sont établies en fonction notamment de l'histologie, du stade de la maladie, de l'état général du patient et des comorbidités éventuelles.

■ Elles sont discutées avec le patient et font l'objet d'un accord mutuel, l'ensemble de ces éléments étant consigné dans le programme personnalisé de soins (PPS) qui lui est remis.

■ La participation à des essais cliniques doit être encouragée dans le cadre de la loi relative aux recherches biomédicales n° 2004-806 du 9 août 2004.

■ Une symptomatologie douloureuse, un état nutritionnel précaire, une détresse psychologique, un contexte social défavorable à une prise en charge optimale doivent être systématiquement recherchés.

■ Pour les patients âgés, une évaluation gériatrique, au mieux spécialisée, doit être proposée afin d'orienter la décision thérapeutique.

■ La chirurgie carcinologique colorectale, la radiothérapie et la chimiothérapie doivent être réalisées au sein d'établissements disposant d'une autorisation pour l'activité de soins « traitement du cancer » selon le dispositif d'autorisation défini par l'article R. 6123-87 du Code de la santé publique.

A. En cas de cancer colique localisé (M0)

0 ■ Le traitement curatif repose sur la chirurgie (*fig. 148-5*).

■ Le traitement chirurgical des cancers du côlon non métastasés repose sur l'exérèse de la tumeur primitive avec des marges de côlon sain (minimum 5 cm),

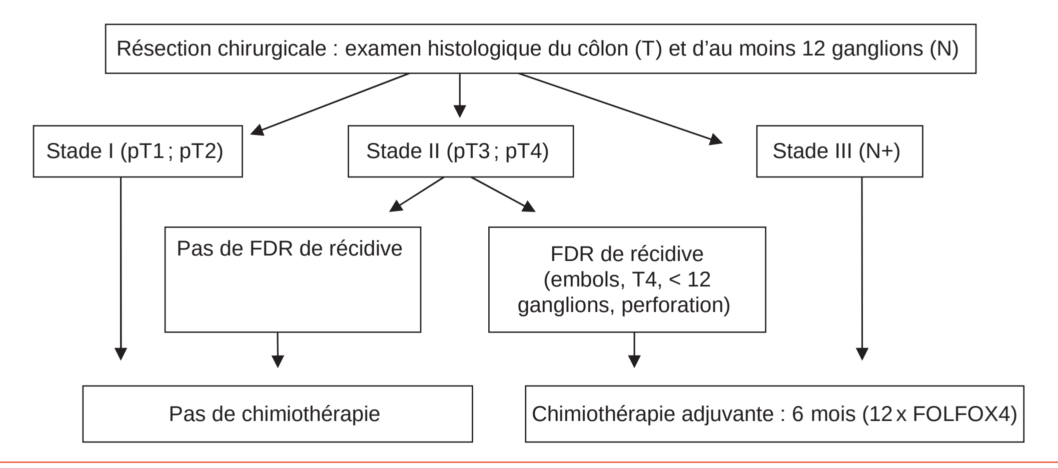


Fig. 148-5. Prise en charge du cancer colique localisé (recommandations de la FFCD).

associée à l'exérèse des vaisseaux et du mésocôlon contenant les ganglions lymphatiques.

■ Elle s'effectue par laparotomie ou parfois laparoscopie :

– le patient doit être averti du risque de conversion en laparotomie si une cœlioscopie est réalisée initialement ;

– le patient doit être averti du risque de stomie ; O

– des effets secondaires éventuels (diarrhée chronique, trouble sphinctérien).

■ Le premier temps est exploratoire :

– inspection et palpation de l'ensemble de la cavité péritonéale et du foie ;

– biopsies de toute lésion suspecte, prélèvement cytologique du liquide péritonéal ;

– évaluation de la résécabilité du cancer après étude de ses rapports avec les organes de voisinage.

■ Le second temps repose sur la résection chirurgicale première selon les règles carcinologiques :

– exérèse du cancer avec une marge distale et proximale d'au minimum 5 cm, une marge circonférentielle saine et une exérèse en bloc du mésocôlon attenant avec repérage du pédicule vasculaire ;

– pour les tumeurs de la charnière recto-sigmoïdienne il faut enlever 5 cm de mésorectum sous le pôle inférieur de la tumeur.

■ Le type de résection dépend du siège anatomique :

– côlon droit : hémicolectomie droite avec anastomose iléo-transverse ;

– sigmoïde et côlon gauche : colectomie segmentaire et anastomose colorectale ;

– jonction recto-sigmoïdienne : résection avec anastomose colorectale ;

– pour les syndromes HNPCC : une totalisation systématique de colectomie doit être discutée ;

– un prélèvement pour congélation devrait être réalisé systématiquement.

■ Un examen anatomopathologique de la pièce opératoire doit être réalisé après fixation et congélation. O

■ L'examen d'un minimum de 12 ganglions est recommandé pour évaluer correctement le statut ganglionnaire.

- Mesures postopératoires associées : antibiothérapie prophylactique, prévention des thrombose veineuses profondes, prise en charge de la douleur, éducation des soins de stomies.

O
- Un traitement médical adjuvant doit être discuté :
  - la radiothérapie adjuvante n'a aucune indication ;
  - la chimiothérapie adjuvante doit être discutée.
- Facteurs pronostiques à prendre en compte :
  - risque faible ou modéré de récidive :
    - tumeurs bien ou moyennement différenciées,
    - T3,
    - absence d'emboles veineux, périnerveux et lymphatiques,
    - analyse de plus de 12 ganglions, absence de perforation ;
  - risque élevé de récidive :
    - atteinte ganglionnaire (surtout N2 et N3),
    - tumeurs peu différenciées,
    - T4,
    - présence d'emboles veineux, périnerveux et lymphatiques,
    - analyse de moins de 12 ganglions,
    - perforation,
    - pour certains, occlusion révélatrice.
- Facteurs prédictifs de réponse à la chimiothérapie à prendre en compte : il n'y a pas de bénéfice de survie aux patients dont la tumeur présente une instabilité microsatellite.
- Autres éléments à prendre en compte :
  - choix du patient ;
  - comorbidités associées.

O
- Indications :
  - pour les stades I : pT1pT2 N0 : pas de chimiothérapie adjuvante ;
  - pour les stades II : pT3pT4 N0 : l'indication d'une chimiothérapie adjuvante pour les patients avec un stade II est à discuter au cas par cas avec évaluation du rapport bénéfice/risque de cette chimiothérapie adjuvante :
    - le bénéfice en survie est modéré (entre 2 % et 5 %) et toutes les études rétrospectives et méta-analyses ne retrouvent pas systématiquement un bénéfice en termes de survie,
    - en l'absence de facteurs de mauvais pronostic reconnus : pas de chimiothérapie,
    - en cas de facteurs de récidive : il n'y a pas de référence. Une chimiothérapie peut être proposée aux patients n'ayant pas de comorbidité, en bon état général, en exposant les bénéfices et les risques. La chimiothérapie doit être la moins toxique possible. Les schémas proposés doivent avoir peu de risque toxique (LV5 FU2, fluoropyrimidines orales, voire FOLFOX4),
    - en cas d'instabilité microsatellite tumorale (MSI-H) une chimiothérapie adjuvante n'est pas recommandée ;

– pour les stades III : chimiothérapie postopératoire par FOLFOX 4 administrée pendant 6 mois, et commencée si possible avant le 42e jour postopératoire :
  - l'arrêt de l'administration de l'oxaliplatine est recommandé dès l'apparition d'une neuropathie de grade II persistante (paresthésies douloureuses persistantes entre deux cycles) et obligatoire en cas d'apparition d'une gêne fonctionnelle (grade III) ou d'une réaction allergique ;

- chez les patients n'acceptant pas la probabilité d'une toxicité majorée liée à l'oxaliplatine, ou non candidats à cette chimiothérapie, une chimiothérapie par l'association 5-FU-acide folinique ou 5-FU oral (capécitabine) est possible.

B. En cas de cancer colique métastatique (M1)

■ Le principe fondamental est d'envisager systématiquement la possibilité de résection chirurgicale des métastases hépatiques ou pulmonaires (*fig. 148-6*).

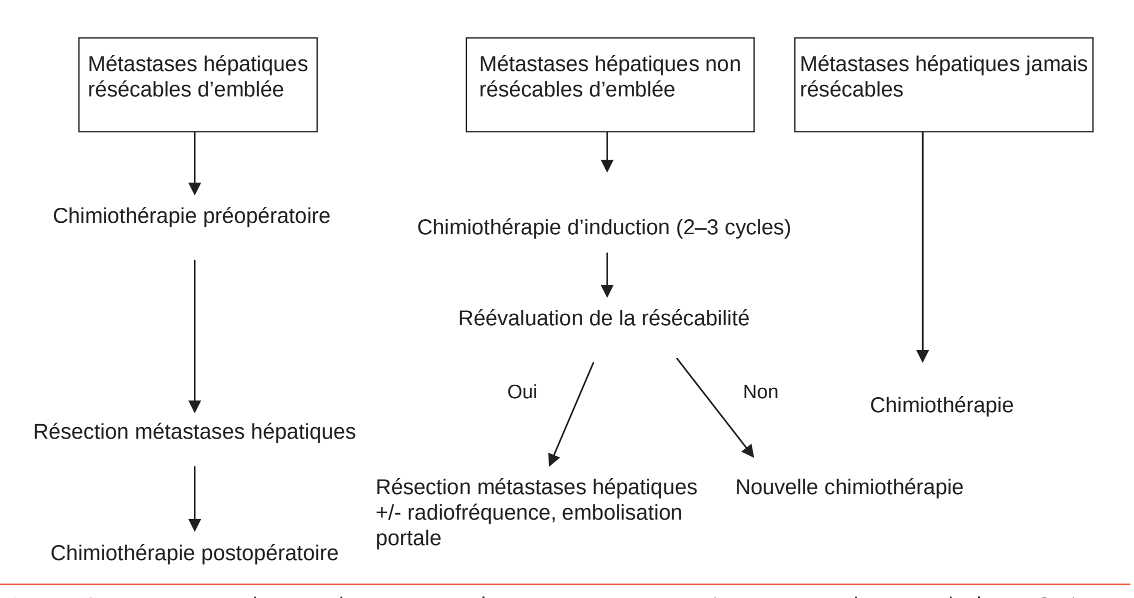


Fig. 148-6. Prise en charge du cancer colique métastatique (recommandations de la FFCD).

■ La chirurgie est le seul traitement curatif en situation métastatique.

■ Les critères à prendre en compte sont :

– le terrain : compatible avec anesthésie et résection de métastases ;

– carcinologiques : pas de localisation tumorale extrahépatique ou pulmonaire non résécable en totalité ;

– anatomiques : envahissement vasculaire (pédicule portal, veines sus-hépatiques), localisation permettant de laisser un parenchyme avec sa propre vascularisation et son drainage biliaire ;

– techniques : possibilité de laisser en place un volume résiduel > 25 % à 40 % de foie sain évaluée au mieux par la volumétrie hépatique et tumorale sur le scanner ;

– on distingue deux types de difficultés de résection des métastases hépatiques :
  - résécabilité de classe I : évidente par une hépatectomie classique (4 segments ou moins, laissant plus de 40 % de parenchyme résiduel),
  - **résécabilité de classe II** : possible par une hépatectomie complexe ou très large (plus de 4 segments) requérant une procédure difficile et/ou risquée

(par exemple, hépatectomie centrale sous exclusion vasculaire, hépatectomie droite élargie, reconstruction vasculaire),
  - **résécabilité impossible** : atteinte des 2 pédicules portaux, atteinte d'un pédicule portal et de la veine sus-hépatique controlatérale, atteinte des 3 veines sus-hépatiques.

- Le cancer colique est un cancer sensible à la chimiothérapie.
- L'objectif est d'allonger la survie et de soulager les symptômes.
- La chimiothérapie obéit aux règles générales :
  - sans attendre qu'apparaissent des symptômes ;
  - à des doses adaptées à la tolérance ;
  - O il faut une preuve anatomopathologique formelle de cancer au moins sur la tumeur primitive ;
  - patient alité moins de 50 % de la période diurne (état général OMS 0, 1 ou 2) ;
  - patient informé du traitement avec bénéfices, contraintes et effets secondaires potentiels ;
  - métastases non résécables ;
  - pas de défaillance viscérale grave ;
  - même dans cette situation, une résection chirurgicale doit être envisagée si la situation se présente ;
  - les cytotoxiques efficaces dans le cancer colorectal sont : le 5-FU IV ou oral (capecitabine), l'oxaliplatine, l'irinotecan qui sont le plus souvent utilisés en combinaison ;
  - les protocoles les plus fréquents sont :
    - LV5 FU2 : 5-FU en bolus puis en pompe pendant 2 jours + acide folinique,
    - capécitabine : à prendre par voie orale pendant 14 jours suivis de 7 jours de pause,
    - FOLFOX : LV5 FU2 + oxaliplatine tous les 14 jours,
    - FOLFIRI : LV5 FU2 + irinotécan tous les 14 jours ;
  - un traitement antiangiogénique peut être utilisé en combinaison avec les cytoxiques : le bevacizumab (anticorps monoclonal ciblant le VEGF).
- Un traitement anti-EGFR peut être utilisé : cetuximab. C'est un anticorps monoclonal ciblant le récepteur à l'EGF. Le cetuximab n'apporte pas de bénéfice en cas de mutations du gène *K-RAS*.

O La détermination du statut K-RAS doit être systématique avant toute utilisation du cetuximab.

- Ne pas oublier les mesures associées : mise en place d'une chambre implantable, traitement symptomatique associé (antiémétiques, bains de bouche, antidiarrhéiques).
- En cas de métastases non résécables, la tumeur primitive ne sera traitée qu'en cas de symptômes (douleur, anémie) par chirurgie, mise en place de prothèse ou radiothérapie (en cas de tumeur rectale).

C. En cas de cancer rectal

1. En cas de tumeur localisée

- Les critères de résécabilité du cancer rectal sont déterminés par le toucher rectal et l'IRM pelvienne (*fig. 148-7*).
- Une tumeur rectale est non résécable :
  - si elle est fixée à un organe ou une structure de voisinage au toucher rectal ;
  - si la marge circonférentielle est < 1 mm en IRM (ce qui inclut également les envahissements radiologiques des organes de voisinage).

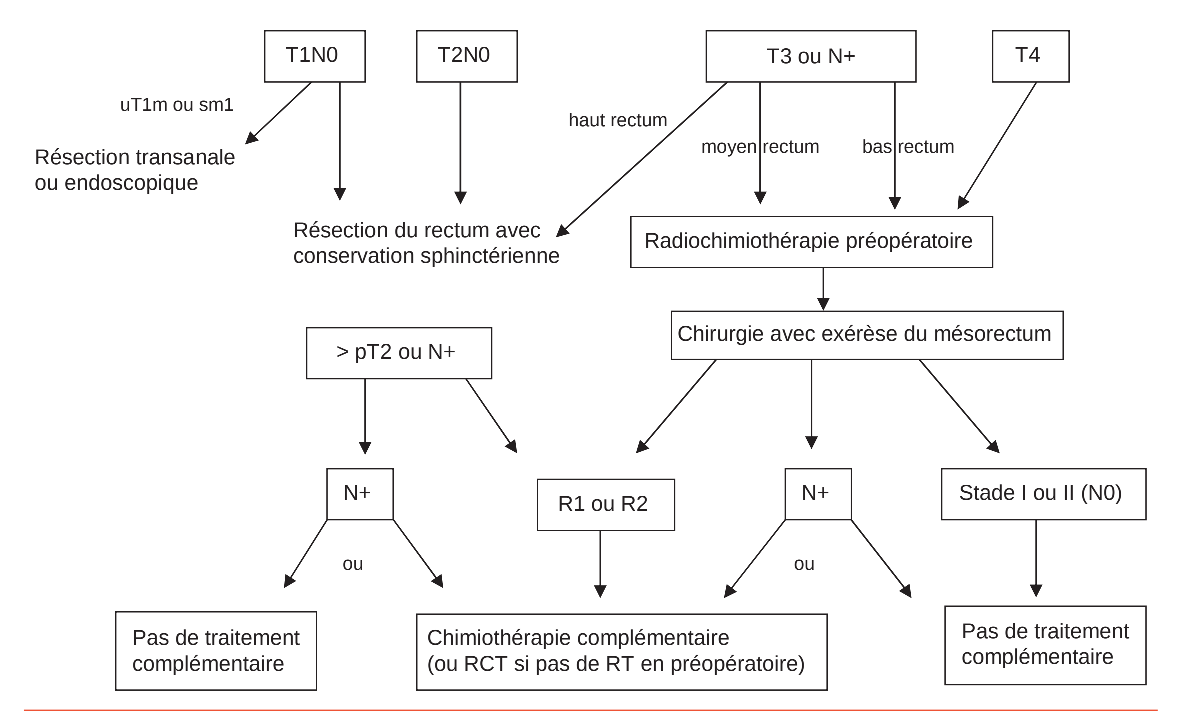


Fig. 148-7. Traitement du cancer du rectum non métastatique (recommandations de la FFCD).

- Les deux points essentiels de la stratégie sont donc :
  - la possibilité de conservation sphinctérienne dépend du siège de la tumeur : 0
    - au niveau du haut rectum (10 à 15 cm de la marge anale), l'intervention consiste en une exérèse de la tumeur et du mésorectum jusqu'à 5 cm sous le pôle inférieur de la tumeur et une anastomose colorectale,
    - dans les lésions basses qui envahissent le sphincter ou qui en sont distantes de moins de 1 cm (moins de 4 cm de la marge anale), l'amputation abdomino-périnéale du rectum avec exérèse totale du mésorectum est habituellement la seule solution,
    - dans les cancers du moyen rectum (5 à 10 cm de la marge anale), les indications de la conservation sphinctérienne doivent être aussi larges que possible, en respectant les règles de sécurité carcinologique (marge rectale distale de 2 cm au minimum, exérèse totale du mésorectum) ;
  - l'indication d'une radiothérapie préopératoire : dépend de l'extension locorégionale : dans le cancer du bas et du moyen rectum, radiochimiothérapie préopératoire dans les stades T3 ou T4. 0

- Indications :
  - pour les tumeurs T1 et T2 :
    - après bilan complet de la cavité abdominale à la recherche d'une extension péritonéale ou hépatique (biopsie de toute lésion suspecte),
    - exérèse du rectum chirurgicale avec objectif de résection R0 et conservation sphinctérienne,
    - avec curage ganglionnaire mésentérique inférieur,
    - avec exérèse du mésorectum,
    - et marges de sécurité suffisantes,
    - et rétablissement de continuité digestive,
    - une marge distale < 1 cm ou circonférentielle < 1 mm est considérée comme envahie (résection R1) ;
  - en cas de tumeur T3 ou N+ : chirurgie avec exérèse complète du mésorectum précédée d'une radiochimiothérapie ;
  - en cas de tumeur T4 ou T3 dont la résection complète est incertaine : radio-chimiothérapie concomitante puis tentative d'exérèse monobloc si la résection s'avère impossible, des traitements palliatifs peuvent être indiqués (prothèse rectale par voie endoscopique ou colostomie d'amont).

2. En cas d'occlusion

- Colostomie première, faite le plus près possible en amont de la tumeur, suivie après 8 à 15 jours d'une résection avec anastomose emmenant la colostomie.
- Ou résection segmentaire avec lavage colique peropératoire et anastomose en un temps ou une colectomie subtotale ou totale avec anastomose iléo-sigmoïdienne ou iléo-rectale.

3. Autres cas

- En cas de métastases non résécables ou de carcinose péritonéale, l'obstruction due à une tumeur du côlon sigmoïde ou du côlon iliaque peut être levée par la mise en place définitive d'une prothèse.
- En cas de perforation, résection de la tumeur et réalisation d'une ou deux stomies, suivie du rétablissement ultérieur de la continuité, ou colectomie allant du cæcum à la limite inférieure de la tumeur suivie d'une anastomose iléo-colique si la perforation est diastatique.



IX. SURVEILLANCE

Objectifs de la surveillance

- Déceler les récidives locales ou à distance.
- Évaluer et prendre en charge les effets secondaires à long terme.
- Prendre en charge les séquelles.
- Faciliter la réinsertion socioprofessionnelle.
- Évaluer l'éducation thérapeutique.

■ En cas de traitement curatif pour une tumeur colique : à vie. 0

 CONSENSUS

Recommandation de la FFCD : cancer colique aprés traitement curatif

Examen	Rythme
Examen clinique	Tous les 3 mois pendant 3 ans puis tous les 6 mois pendant 2 ans
TDM thorax-abdomen-pelvis	Tous les 3-6 mois pendant 3 ans puis tous les 6 mois pendant 2 ans
Radio de thorax et écho foie	Si TDM impossible
ACE	Tous les 3 mois pendant 3 ans si élevée avant le diagnostic
Coloscopie	Dans les 6 mois qui suivent le traitement initial puis à 3 ans puis tous les 5 ans si normale

■ En cas de tumeur métastatique :
- si l'objectif est curatif (métastases hépatiques résécables) : même surveillance ;
- si l'objectif est palliatif :
  • examen clinique à chaque venue en fonction des protocoles de chimiothérapie,
  • scanner thoraco-abdomino-pelvien tous les 2 à 3 mois,
  • marqueurs tumoraux sériques : tous les 2 à 3 mois si élevés avant tout traitement.

■ Pour une tumeur rectale :

 CONSENSUS

Recommandation de la FFCD : cancer du rectum

Examen	pT1pT2N0	pT3pT4
Examen clinique	3–4 mois	3–4 mois
TDM thorax-abdomen-pelvis	Tous les 6 mois pendant 2 ans. Tous les ans pendant 3 ans	Tous les 3 mois pendant 2 ans puis tous les 6 mois pendant 5 ans
Radio du thorax et écho foie	Si TDM impossible	Si TDM impossible
Coloscopie	À 1 an puis tous les 5 ans	À 1 an puis tous les 5 ans

■ Attitude en cas de découverte de polype :
- tout polype découvert doit être traité au cours d'une coloscopie par destruction à la pince (polypes très petits) ou le plus souvent par ablation à l'anse diathermique avec examen anatomopathologique de la pièce ; 0
- la polypectomie endoscopique doit être complétée par une résection chirurgicale si :
  • exérèse incomplète avec une marge < 1 mm,

- histologie peu différenciée,
- présence d'embols lymphatiques;

– seuls les polypes adénomateux justifient une surveillance coloscopique;

– la coloscopie de contrôle doit être faite au bout de 3 ans s'il existait un adénome de taille supérieure à 1 cm ou s'il existait un contingent villeux;

– après un examen négatif et de bonne qualité à 3 ans, les intervalles ultérieurs de surveillance peuvent être de 5 ans;

– après résection d'un adénome sessile de plus de 2 cm ou d'adénomes multiples, une ou plusieurs coloscopies peuvent être nécessaires pour s'assurer que tout tissu adénomateux a été retiré;

– une coloscopie à 5 ans est envisagée en cas de polype hyperplasique de plus de 1 cm de diamètre ou de la présence de plus de 5 polypes hyperplasiques lors de la même coloscopie;

– les polypes inflammatoires n'indiquent pas une surveillance coloscopique particulière au cours des maladies inflammatoires du côlon;

– il n'y a pas lieu de surveiller par coloscopie les polypes juvéniles sporadiques.

X. DÉPISTAGE ITEM 139

■ Personnes à risque moyen (cas général) : dépistage généralisé par recherche d'un saignement occulte dans les selles :

– ce sont les hommes et les femmes de plus de 50 ans de la population générale qui ne sont ni à risque élevé ni à risque très élevé :

– test de recherche d'un saignement occulte dans les selles (*Hémoccult*) proposé tous les deux ans entre 50 et 74 ans, suivi d'une coloscopie en cas de positivité;

– il permet théoriquement de diminuer la mortalité par cancer colorectal de 15 à 20 % si la participation de la population atteint 50 %;

– en cas de test positif, un adénome de taille supérieure à 1 cm ou un cancer est diagnostiqué par la coloscopie quatre fois sur dix.

■ **Personnes à risque élevé** (15 à 20 % de la population générale). Ce sont les personnes qui ont :

– déjà eu un adénome de plus de 1 cm ou des adénomes avec contingent villeux ou un premier cas de cancer colorectal : une coloscopie de surveillance est effectuée à 3 ans, et, si la coloscopie est normale, tous les 5 ans;

– un parent du premier degré (père, mère, frère, sœur, enfant) qui a eu un cancer colorectal diagnostiqué avant l'âge de 60 ans, ou deux parents du premier degré, quel que soit l'âge. La première coloscopie est faite à partir de 45 ans ou 5 ans avant l'âge du diagnostic du cas index, puis tous les 5 ans après une coloscopie normale;

– une maladie de Crohn colique ou une rectocolite hémorragique, soit étendue et évoluant depuis plus de 7 à 10 ans, soit associée à une cholangite sclérosante.

■ **Personnes à risque très élevé** (1 à 3 % de la population générale) :

– ce sont les patients à risque avéré et les apparentés porteurs d'une mutation ou susceptibles de la porter tels que les patients atteints d'un syndrome de Lynch (HNPCC) ;
– pour les patients atteins d'un syndrome de Lynch, une surveillance par coloscopie totale est recommandée chez les membres d'une famille porteurs de la mutation ou pour lesquels il n'a pas été possible d'affirmer qu'ils n'en avaient pas hérité, à partir de 20 à 25 ans et tous les 2 ans ;
– après traitement chirurgical d'un premier cancer colorectal, il est recommandé de maintenir cette surveillance à la recherche d'une lésion métachrone au même rythme ;
– l'endoscopie digestive basse est recommandée chez les membres de la famille d'un sujet atteint de PAF, porteurs de la mutation, ou pour lesquels il n'a pas été possible d'affirmer qu'ils n'en avaient pas hérité ;
– la détection s'effectue par rectosigmoïdoscopie souple, à partir de l'âge de 10 à 12 ans, sur un rythme annuel.

Fiche **Dernier tour**

Tumeur du côlon et du rectum

Épidémiologie

- Le cancer colorectal est un problème de santé publique.
- Cancer digestif le plus fréquent, troisième cancer le plus fréquent après le cancer du sein et de la prostate, 37 000 nouveaux cas par an.
- 17 000 décès par an.

Facteurs de risque

- Ce sont essentiellement des polypes adénomateux avec une séquence clairement démontrée entre l'adénome et l'adénocarcinome.
- Il existe des prédispositions génétiques :
  - syndrome de Lynch ou HNPCC ;
  - polypose adénomateuse familiale ;
  - syndrome de Peutz-Jeughers ;
  - polypose juvénile.
- Facteurs alimentaires : un régime pauvre en fibres est un facteur de risque.

Anatomopathologie

- Ce sont essentiellement les adénocarcinomes.
- Les autres histologies plus rares sont :
  - lymphomes du MALT ;
  - tumeurs endocrines ;
  - tumeurs mésenchymateuses.

Diagnostic

- Les circonstances de découvertes sont nombreuses et variables :
  - douleur abdominale souvent banale ;
  - troubles du transit récent ;
  - hémorragie (rectorragies, méléna, anémie).
- Toute rectorragie doit faire pratiquer un toucher rectal et une coloscopie **O**.
- Complications : perforation, occlusion, surinfection ou fistulisation.
- L'examen clinique est souvent frustre et recherche :
  - une masse abdominale sensible, dure et irrégulière ;
  - une hépatomégalie, des adénopathies, des douleurs osseuses ;
  - le toucher rectal recherche une masse dure, irrégulière.
- Les examens complémentaires :
  - la coloscopie est l'examen clé des cancers coliques **O** : elle permet en particulier de faire les biopsies ;
  - en cas de cancer rectal :
    - la rectoscopie au tube rigide permet de visualiser la tumeur et de réaliser les biopsies,
    - l'écho-endoscopie permet d'évaluer l'extension en profondeur,
    - l'IRM pelvienne en cas de tumeur T3 et T4 permet d'évaluer l'extension latérale et la marge par rapport au *fascia recti* ;
  - le diagnostic est affirmé par l'examen anatomopathologique d'une biopsie **O** ;
  - le bilan d'extension comprend un scanner thoraco-abdominal, le dosage des marqueurs tumoraux sériques (ACE, Ca 19-9) et un bilan hépatique.

Fiche Dernier tour

Stratégie thérapeutique

■ Elle est fondée sur le bilan opératoire et le bilan de résécabilité.
■ Le bilan opératoire comprend le recueil des comorbidités, un examen cardiovasculaire, respiratoire et rénal.
■ Une évaluation sociale et psychologique est obligatoire.
■ Une recherche de prédisposition génétique doit être recherchée.
■ La classification des tumeurs colorectales doit suivre la classification TNM.

Traitement

■ Le seul traitement curatif est la résection chirurgicale.
■ Pour les tumeurs coliques : une chimiothérapie adjuvante doit être discutée :
– une chimiothérapie doit être proposée en cas d'envahissement ganglionnaire (stade III);
– une chimiothérapie adjuvante peut être proposée pour les tumeurs sans envahissement ganglionnaire mais de mauvais pronostic (T4, embols lymphatiques, perforation, carcinome peu différencié);
– la chimiothérapie recommandée est à base de 5-FU et d'oxaliplatine (FOLFOX4) pendant 6 mois.
■ Pour les tumeurs du bas et moyen rectum, la stratégie dépend de :
– la possibilité de conservation sphinctérienne;
– l'extension locorégionale : une radiochimiothérapie préopératoire doit être proposée en cas de tumeur T3 et/ou N+ ou T4.
■ La polypectomie endoscopique doit être complétée par une résection chirurgicale si :
– exérèse incomplète avec une marge < 1 mm;
– histologie peu différenciée;
– présence d'embols lymphatiques.

Surveillance

■ Elle sera effectuée à vie.
■ Elle a pour but de diagnostiquer les récidives locales ou à distance, les second cancers et les effets à long terme des différents traitements.
■ Examen clinique tous les 3 mois pendant 3 ans puis tous les 6 mois pendant 2 ans.
■ Échographie abdominale ou scanner abdomino-pelvien tous les 3 à 6 mois pendant 3 ans puis tous les 6 mois pendant 2 ans.
■ Radiographie pulmonaire ou scanner thoracique annuel pendant 5 ans.
■ Coloscopie : en cas d'antécédent personnel de cancer colorectal : si incomplète ou de mauvaise qualité avant l'intervention à faire dans les 6 mois postopératoire, puis à 2-3 ans, puis à 5 ans, si elle est normale. Si complète et de bonne qualité en préopératoire, elle sera refaite à 2 ou 3 ans puis à 5 ans si elle est normale.
■ Après 3 coloscopies normales, le rythme de surveillance peut être espacé. Lorsque l'espérance de vie estimée est inférieure à 10 ans, la surveillance peut être interrompue.

This page intentionally left blank

ITEM 149

Tumeurs cutanées épithéliales et mélaniques

	Tour 1	Tour 2	Tour 3	Dernier tour
Date				

OBJECTIFS

- Diagnostiquer une tumeur cutanée épithéliale ou mélanique.
- Argumenter l'attitude thérapeutique et planifier le suivi du patient.

LIENS TRANSVERSAUX

- ITEM 137 Ulcère de jambe.
- ITEM 138 Cancer : épidémiologie, cancérogenèse, développement tumoral, classification.
- ITEM 139 Facteurs de risque, prévention et dépistage des cancers.
- ITEM 140 Diagnostic des cancers : signes d'appel et investigations paracliniques ; stadification ; pronostic.
- ITEM 141 Traitement des cancers : chirurgie, radiothérapie, chimiothérapie, hormonothérapie. La décision thérapeutique multidisciplinaire et l'information du malade.
- ITEM 223 Angiomes.
- ITEM 291 Adénopathie superficielle.

CONSENSUS 

- Suivi des patients opérés d'un mélanome de stade I : conférence de consensus du 30 mars 1995 par l'ANDEM. http : //www.upml.fr/andem/mlanomet.htm
- Prise en charge diagnostique et thérapeutique du carcinome basocellulaire de l'adulte : recommandations pour la pratique clinique. ANAES, mars 2004. http : //www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/fiche_de_synth_350se_2006_10_27__19_23_54_957.pdf
- Standards, Options et Recommandations 2005 pour la prise en charge des patients adultes atteints d'un mélanome cutané M0. SFD et ANAES, octobre 2005. http : //www.sor-cancer.fr/index.php?tg=fileman&idx=get&inl=1&id=2&gr=Y&path=Peau+et+tissu+de+soutien%2Fmelanome%2Fm%E9lanome+cutan%E9&file=Annales+de+dermatologie+et+de+v%E9n%E9rologie.pdf
- Carcinome épidermoïde cutané : prise en charge diagnostique et thérapeutique. SFD, INCA, HAS, mai 2009. http://www.e-cancer.fr/component/docman/doc_download/4050-carcinome-epidermoide-cutane-plaquette

POUR COMPRENDRE...

- Les tumeurs épithéliales cutanées sont fréquentes : il en existe deux types, les carcinomes basocellulaires et les carcinomes épidermoïdes.
- Les tumeurs épithéliales cutanées sont développées à partir des kératinocytes.
- Elles touchent essentiellement les sujets âgés et ont une évolution locale.
- Les mélanomes sont moins fréquents mais sont beaucoup plus graves en raison de leur diffusion métastatique précoce : un mélanome de quelques millimètres de diamètre est capable de se compliquer de métastases viscérales diffuses témoignant d'une biologie tumorale très agressive.
- Les mélanomes sont développés à partir des mélanocytes.
- Ces trois tumeurs partagent un même facteur de risque essentiel : l'exposition solaire.
- Ils sont donc accessibles à des mesures de prévention.
- Ils se développent également sur un terrain génétique prédisposé que l'on peut estimer cliniquement par le phototype (*tableau 149-I*).

Tableau 149-I. Les différents phototypes

Phototype	Couleur des cheveux	Couleur de la peau	Brûlures au soleil	Bronzage
1	Roux	Blanche	Systématiquement	Jamais
2	Blonds	Claire	Souvent	Légèrement
3	Blonds ou châtains	Claire	Parfois	Progressivement
4	Bruns	Mate	Rarement	Facilement
5	Bruns	Foncée	Rarement	Intensément
6	bruns	Noire	Jamais	Intensément

I. TUMEURS CUTANÉES ÉPITHÉLIALES

A. Carcinome basocellulaire

1. Facteurs de risque ITEM 139

0 - C'est essentiellement l'exposition solaire.
0 - Survenant chez un patient de phototype clair.
- Avec une exposition prolongée et chronique pendant plusieurs années (travail en extérieur : +++).
- Il existe parfois des maladies génétiques, telles que le *xeroderma pigmentosum* :
  - c'est une maladie génétique héréditaire qui se traduit par une sensibilité extrême à la lumière du soleil, et plus particulièrement aux rayons ultraviolets (UV) ;
  - cette sensibilité aux UV est liée à un dysfonctionnement d'un mécanisme de la réparation de l'ADN appelé réparation par excision de nucléotide suite à des mutations des gènes *XP* ;
  - les patients atteints de *xeroderma pigmentosum* ont un risque très élevé de développer des carcinomes basocellulaires, épidermoïdes et des mélanomes.

2. Physiopathologie ITEM 138

- Ce sont des lésions qui se développent à partir de la couche basale de l'épiderme.
- Leur évolution est lente mais peut être localement agressive et étendue.
- Contrairement au carcinome épidermoïde, il n'y a pas d'évolution métastatique.
- Récemment, une voie de carcinogenèse du carcinome épidermoïde a été identifiée, la voie Patched/Sonic Hedgehog.

3. Diagnostic ITEM 140

- Les lésions sont observées chez un patient âgé au niveau des régions photo-exposées.
- Les localisations au niveau des muqueuses sont exceptionnelles.
- L'aspect est variable mais associe toujours la perle épithéliomateuse : il s'agit d'une papule rosée, translucide de quelques millimètres de diamètre et parcourues de télangiectasies. 0
- Il existe plusieurs formes cliniques de carcinomes basocellulaires (*tableau 149-II*).

Tableau 149-II. Les formes cliniques de carcinomes basocellulaires

Forme clinique	Description
Nodulaire	Lésion nodulaire blanchâtre avec perle unique volumineuse
Plan cicatriciel	Lésion formée d'une zone centrale atrophique cicatricielle avec une bordure perlée périphérique souvent rencontrée au niveau des joues
Ulcus rodens	Lésion agressive d'évolution rapide d'aspect ulcérée sans perle
Tatoué	Les perles sont pigmentées
Sclérodermiforme	Lésion infiltrante mal limitée
Pagétoïde	Lésion érythématosquameuse bien limitée avec bordure perlée (inconstant).

4. Diagnostic positif

Le diagnostic du carcinome basocellulaire est histologique et nécessite donc une biopsie de la lésion suspecte. 0

- À l'histologie, on met en évidence des cellules ressemblant aux cellules basales de l'épiderme organisées en travées (*fig. 149-1*).
- Ces massifs tumoraux se situent dans le derme, sont bien limités et entourés de stroma fibreux.
- Il n'y a pas de différenciation épidermoïde, ni de maturation cornée.

5. Traitement ITEM 141

- Le carcinome basocellulaire est un cancer curable.
- Le traitement repose sur l'exérèse chirurgicale de l'ensemble de la lésion avec marge de 3 mm à 5 mm, selon la taille du carcinome basocellulaire nécessitant une suture directe, une plastie ou une greffe.
- Parfois, la cryothérapie est utilisée chez les patients âgés.

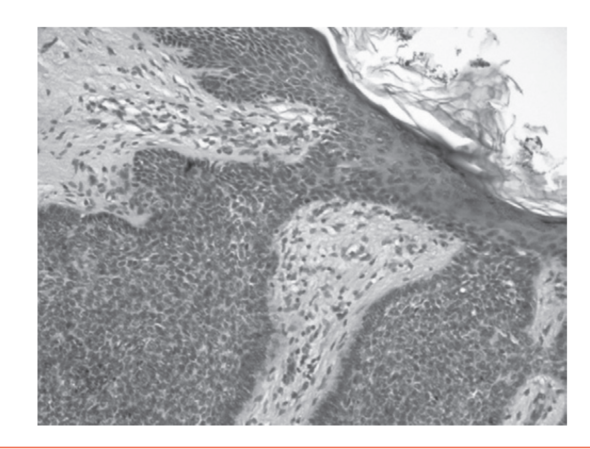


Fig. 149-1. Amas de cellules tumorales de petite taille sous l'épiderme et entourés d'un stroma fibreux.
Source : *Pathologie générale*, par le Collège universitaire français des pathologistes, coordonné par J.-F. Emile *et al.* Collection *Campus illustré*. Elsevier, Paris, 2007.

- Dans les carcinomes basocellulaires superficiels, l'imiquimod (*Aldara*) peut être utilisé :
  - il s'agit d'un immunomodulateur ;
  - on applique la crème imiquimod pendant 6 semaines, 5 fois par semaine (par exemple, du lundi au vendredi), avant l'heure normale du coucher, et on la laisse au contact de la peau pendant une huitaine d'heures.
- Les inhibiteurs de la voie Sonic-Hedgehog ont montré sur des études préliminaires une efficacité très importante : des études de confirmation sont en cours.

A. Q. : Selon le TDM, nous avons supprimé « anciennement spinocellulaire ». Veuillez vérifier.

B. Carcinome épidermoïde

1. Épidémiologie ITEM 138

- C'est un cancer dont l'incidence augmente régulièrement en raison du vieillissement et des habitudes d'exposition solaire.
- L'incidence standardisée est d'environ 30 cas/100 000 dans la population générale.
- Le sex-ratio H/F est de 2 et l'âge de survenue se situe vers 75 ans.

2. Facteurs de risque ITEM 139

a) Facteurs environnementaux

0

- Exposition solaire :
  - c'est le principal facteur environnemental ;
  - l'apparition d'un carcinome épidermoïde est liée à la dose totale cumulée d'UV reçus au cours de la vie ;
  - les localisations les plus fréquentes sont les zones fortement photo-exposées : visage, dos des mains et avant-bras.
- Sources artificielles d'ultraviolets :
  - la PUVAthérapie, en particulier pour des doses > 200 séances ;
  - les sources utilisées dans les cabines de bronzage sont également impliquées ;
  - les autres sources environnementales sont : l'arsenic, les radiations ionisantes, le tabac, les pesticides, les hydrocarbures.

b) Facteurs constitutionnels

- Le phototype clair est le principal facteur : le phototype clair se caractérise par une faible capacité à bronzer. 0
- Le *xeroderma pigmentosum*.

c) Autres facteurs

- Ce sont essentiellement l'immunodépression, les inflammations chroniques et les ulcères chroniques.
- Les infections à papillomavirus humains sont également des cocarcinogènes dans les localisations génitales.
- Ils sont impliqués dans moins de 1 % des carcinomes épidermoïdes.

3. Physiopathologie ITEM 138

- C'est une tumeur du sujet âgé d'évolution plus rapide que le carcinome basocellulaire.
- Le carcinome épidermoïde peut infiltrer les tissus en profondeur et se compliquer des métastases essentiellement ganglionnaires régionales ou osseuses mais d'apparition tardive.
- Il se développe sur la peau et/ou les muqueuses photo-exposées.

4. Lésions précancéreuses

a) Kératoses actiniques

- La kératose actinique est une dysplasie de l'épiderme associée à une exposition chronique aux UV.
- Ce sont des lésions localisées dans les zones photo-exposées.
- Elles apparaissent comme des lésions planes et rugueuses de moins d'un centimètre généralement brunâtre, hyperkératosique.
- On les trouve essentiellement au niveau du visage, du dos des mains et le cuir chevelu.
- Au niveau histologique, il existe des anomalies kératinocytaires (atypies cytonucléaires, acantholyse) mais n'intéressant pas l'ensemble de la couche épidermique.
- Leur évolution est très variable : persistance, régression spontanée ou évolution vers un carcinome épidermoïde (5 % à 20 %).
- Elles peuvent être traitées par cryothérapie.

b) Maladie de Bowen

- C'est un véritable carcinome épidermoïde intra-épithélial qu'on trouve essentiellement chez la femme de plus de 70 ans.
- C'est une lésion ovoïde, bien limitée, de surface rugueuse, érythématosquameuse d'évolution lente, le plus souvent au niveau des membres inférieurs.
- Le diagnostic est histologique.
- Au niveau histologique, on trouve des anomalies cytologiques des kératinocytes sur toute l'épaisseur de l'épiderme. Ces kératinocytes atypiques ne sont pas observés au-delà de la membrane basale.
- Le risque d'invasion est d'environ 5 %.

5. Diagnostic ITEM 140

- Le carcinome épidermoïde apparaît souvent sur une peau anormale compliquant une kératose actinique, une maladie de Bowen, une ulcération chronique ou une cicatrice.
- Il se développe surtout au niveau des zones découvertes (visage, lèvre inférieure).
- La forme la plus commune est une **forme ulcéro-végétante** (*fig. 149-2*) avec une **infiltration** dépassant les limites de la partie bourgeonnante, à bordures surélevées et **saignant** facilement au contact.
- Il existe plusieurs variantes : forme croûteuse, verruqueuse et nodulaire.



Fig. 149-2. Carcinome épidermoïde typique.
Source : *Dermatologie*, par M. Bergis. Collection *Cahiers des ECN*. Masson, Paris, 2006.

0 Le diagnostic du carcinome épidermoïde est histologique et nécessite donc une biopsie de la lésion suspecte.

- L'examen histologique montre :
  - des signes architecturaux et cytologiques de malignité ;
  - une différenciation malpighienne :
    - architecture malpighienne faite de cellules proches des cellules basales à la périphérie des lobules tumoraux tandis qu'au centre des lobules, on met en évidence des cellules à large cytoplasme polygonal,
    - ponts d'union entre les cellules constituées de desmosomes (tonofilaments),
    - maturation cornée avec synthèse de kératine dans les formes bien différenciées (*fig. 149-3*).

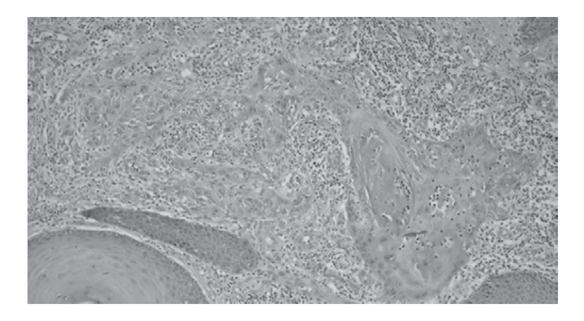


Fig. 149-3. Carcinome épidermoïde avec différenciation épidermoïde et globes cornés.
Source : *Pathologie générale*, par le Collège universitaire français des pathologistes, coordonné par J.-F. Emile *et al.* Collection *Campus illustré*. Elsevier, Paris, 2007.

6. Prise en charge ITEM 141

- C'est une tumeur curable.
- Le traitement repose sur l'exérèse chirurgicale large de toute la lésion avec une marge de sécurité de 5 à 10 mm nécessitant le plus souvent une plastie ou une greffe.
- Un curage ganglionnaire régional est réalisé en cas d'adénopathies macroscopiques.
- Une surveillance doit être réalisée une fois par an à la recherche d'une seconde localisation ou d'un mélanome.

7. Prévention et dépistage



a) Prévention primaire

 **CONSENSUS**

Recommandations 2010 de la Société française de dermatologie

- Les programmes de prévention s'adressant aux scolaires et aux adolescents doivent insister davantage sur les dommages causes à la peau que sur le risque de cancer.
- L'information et les conseils de prudence vis-à-vis du soleil doivent être renouvelés pendant toute la vie, en particulier chez des sujets à risque (phototype clair, exposition solaire professionnelle ou récréative) :
  - prudence vis-à-vis du soleil en milieu de journée (60 % de la dose d'ultraviolets (UV) est reçue entre 12 et 16 heures);
  - privilégier la protection vestimentaire et comportementale;
  - utiliser les produits de protection solaire comme dernière ligne de protection (indice UVB supérieur à 15, étendu le plus possible dans le spectre des UVA) et surtout pas comme un prétexte pour augmenter la durée d'exposition;
  - limiter l'utilisation des lampes à bronzer.

b) Prévention secondaire

- Les patients qui ont eu un carcinome épidermoïde forment un groupe à haut risque d'avoir un autre carcinome épidermoïde.
- Une surveillance stricte de ces patients pendant au moins 5 ans doit être réalisée.
- Il n'y a pas de recommandations concernant le rythme de surveillance mais une consultation annuelle semble être adaptée.

c) Dépistage ITEM 139



 **CONSENSUS**

Recommandations 2010 de la Société française de dermatologie

- Le dépistage du carcinome épidemoïde cutané (CEC) ou de ses précurseurs est recommandé après 50 ans, chez les sujets à risque définis par les critères suivants : phototype clair, exposition solaire ou photothérapie cumulée importante, exposition aux autres carcinogènes cutanés, héliodermie, radiothérapie, ulcération ou inflammation cutanée chronique, transplantation d'organe, antécédent personnel de cancer cutané.
- Le bénéfice d'un tel dépistage en termes de sante publique n'est pas connu.
- L'examen de la peau peut être réalisé à l'occasion de toute consultation médicale.
- Le rythme optimal de cet examen n'est pas connu.

- Devant une lésion cliniquement évocatrice de cancer, l'information du patient doit comprendre les éléments suivants :
  - cette lésion est un précurseur de CEC mais le risque de la voir évoluer vers un CEC est faible ;
  - cette lésion peut être traitée de façon ambulatoire, simple, peu invasive, peu coûteuse et efficace ;
  - la présence de cette lésion indique un risque d'apparition d'un cancer cutané au même site ou en d'autres zones.
- Ceci rend souhaitable l'examen de l'ensemble du tégument pour s'assurer de l'absence de lésion suspecte.
- Dans la mesure du possible le patient doit être éduque à l'auto-examen, à l'auto-détection d'une nouvelle lésion.

II. MÉLANOME

A. Épidémiologie ITEM 38

- Le mélanome est un cancer grave et dont le nombre de cas augmente chaque année.
- Il représente 5 % de l'ensemble des tumeurs cutanées.
- 7 200 nouveaux cas en 2000, le mélanome se situe au 13e rang des cancers chez l'homme et au 7e rang pour les femmes.
- Augmentation régulière de 10 % par an, depuis 50 ans. Premier des cancers en termes d'augmentation de fréquence.
- Sa survenue est rare avant 20 ans, l'âge moyen du diagnostic est en baisse constante à environ 56 ans.
- Plus de 1 300 décès annuels ; la survie brute à 5 ans est de 76 %.
- Dans 80 % des cas, il se développe sur peau saine et dans 20 % des cas sur un nævus préexistant.

B. Anatomopathologie

- Le mélanome se développe à partir du mélanocyte.
- Le mélanocyte est une cellule dendritique pigmentaire responsable de la synthèse de la mélanine qui donne la teinte noirâtre ou bleuté des nævus et des mélanomes.
- Il est situé dans la couche basale de l'épiderme où il s'intercale entre les kératinocytes.
- La mélanine synthétisée par le mélanocyte est ensuite stockée dans les mélanosomes puis transférée aux kératinocytes grâce à leurs nombreux pseudopodes.
- Il existe des tumeurs mélanocytaires bénignes, les nævus et des tumeurs mélanocytaires malignes, les mélanomes.
- Les mélanomes sont caractérisés par la prolifération maligne de cellules à différenciation mélanocytaire. Les cellules tumorales synthétisent de la mélanine à l'origine de leur coloration noirâtre.
- Les tumeurs bénignes : le nævus :
  - ce sont le plus souvent des lésions multiples, de petite taille (quelques millimètres) et pigmentées à surface lisse qui peuvent être surélevée (nævus en dôme) ou papillomateuse (nævus tubéreux) ;

– les nævi sont constitués de petites cellules rondes contenant une quantité variable de mélanine, regroupées en amas arrondis de quelques cellules (thèques).

- Les tumeurs malignes : le mélanome :
  – le mélanome superficiel et extensif (SSM) se caractérise par une prolifération faite de thèques mélanocytaires sur toute la hauteur de l'épiderme. Il existe une réaction inflammatoire importante. Il n'y a pas d'invasion dermique au début de son évolution, celle-ci se produisant après plusieurs mois ou plusieurs années d'évolution;
  – le mélanome sur mélanose de Dubreuil : les cellules tumorales se trouvent essentiellement dans les couches profondes de l'épiderme avec peu de thèques visibles;
  – le mélanome acro-lentigineux : son évolution est très semblable à celle du SSM;
  – le mélanome nodulaire : il existe une prolifération mélanocytaire dermique, sans thèques.

C. Physiopathologie ITEM 139

- Le mélanome se développe le plus souvent en peau saine.
- Il est très rare avant 20 ans, exceptionnel pendant l'enfance.
- Les formes familiales fortes sont rares (2 %) et sont liées à des mutations de gènes suppresseurs de tumeurs tels que *CDKN2A*.
- Les facteurs de risque sont bien identifiés (*tableau 149-III*). 0
- Les rayons ultraviolets jouent un rôle primordial dans la survenue des mélanomes :
  – ils possèdent une action mutagène sur l'ADN;
  – ils induisent la production de facteurs de croissance au niveau épidermique;
  – ils réduisent l'activation des cellules immunitaires locales.

Tableau 149-III. Facteurs de risques des mélanomes

Facteur de risque	Risk ratio
Génétique : – Histoire familiale forte (≥ 3 proches au 1er degré) – Histoire familiale mais peu marquée	 35–70 3
Lésions précancéreuses : – Nævus bénins multiples (> 100) – Syndrome des nævus dysplasiques	 10 10
Antécédent personnel : – Mélanome – Cancer cutané autre que mélanome	 9 3
Immunosuppression : – Transplanté – VIH	 3 1,5
Antécédent exposition solaire : – Brûlures solaires pendant la petite enfance	 2,5
Sensibilité à l'exposition solaire : – Phototype type 1 – Yeux bleus – Cheveux roux	 2 1,5 2,5

- Les cellules tumorales du mélanome sont extrêmement résistantes à l'apoptose («mort cellulaire programmée») les protégeant de l'action cytotoxique de la chimiothérapie et de la radiothérapie.
- Au niveau moléculaire, la voie de transduction du signal médiée par RAS-RAF semble jouer un rôle important : les mutations du gène *B-RAF* sont retrouvées dans environ 60 % des mélanomes.
- Une tolérance de l'organisme aux cellules tumorales est également très marquée dans le mélanome (défense immunitaire inefficace).
- Les formes les plus fréquentes évoluent en deux phases :
  - une phase d'extension horizontale : lente (possiblement sur plusieurs années), intra-épidermique, superficielle;
  - puis une phase d'extension verticale : plus rapide, les cellules tumorales envahissent alors le derme et forment morphologiquement un nodule;
  - il existe cependant des formes nodulaires d'emblée (15 %) : mélanome nodulaire.

D. Diagnostic ITEM 140

- Le diagnostic précoce du mélanome est la clé de la prise en charge réussie d'un patient atteint de mélanome.
- Il repose sur un examen complet de la peau, des ongles et des muqueuses si possible à l'aide de dermoscope (microscopie de surface).
- Il existe plusieurs formes cliniques de mélanome.

- Le mélanome superficiel extensif ou SSM (*fig. 149-4*):
  - c'est le plus fréquent représentant près de 75 % des mélanomes;
  - il siège surtout au niveau des jambes chez la femme et du dos chez l'homme;
  - O il peut être reconnu aisément à l'aide des cinq critères ABCDE (*tableau 149-IV*);
  - tous les critères peuvent ne pas être présents;
  - le critère le plus important est l'évolution nécessitant un avis spécialisé par un dermatologue en vue de son exérèse;
  - dans un premier temps, le SSM progresse horizontalement (phase intradermique pure) puis s'étend verticalement : le mélanome devient alors nodulaire et irrégulier. Le risque de métastase devient très important (extension lymphatique et hématogène).

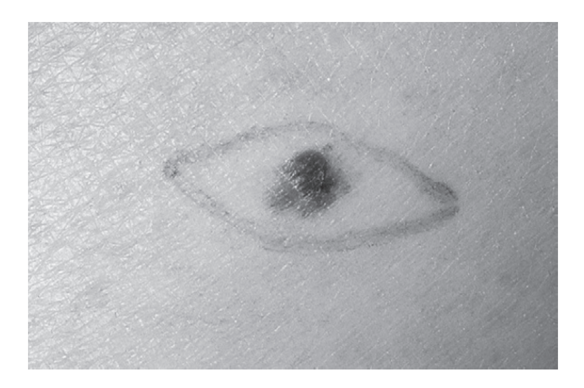


Fig. 149-4. Mélanome superficiel et extensif (SSM) : lésion pigmentée asymétrique, à bords irréguliers, polychrome.
Source : *Dermatologie*, par M. Bergis. Collection *Cahiers des ECN*. Masson, Paris, 2006.

Tableau 149-IV. Les cinq critères ABCDE

A	Asymétrie
B	Bords irréguliers
C	Couleur polychrome et hétérogène
D	Diamètre > 6 mm
E	Évolution : apparition d'un prurit, saignement au contact, augmentation de taille récente, modification de la couleur ou de l'aspect

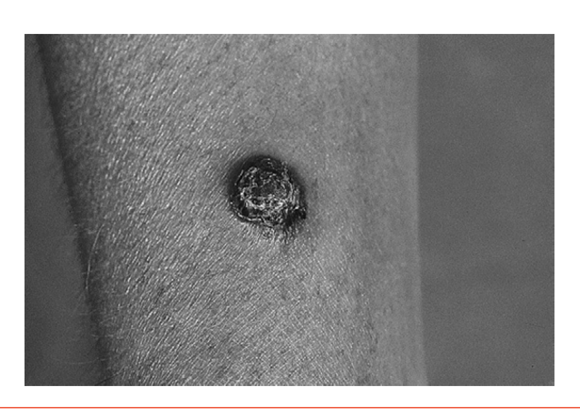


Fig. 149-5. Mélanome nodulaire : nodule tumoral pigmenté.
Source : *Dermatologie*, par M. Bergis. Collection *Cahiers des ECN*. Masson, Paris, 2006.

- Le mélanome nodulaire (*fig. 149-5*) :
  - il est moins fréquent (15 %) que le SSM ;
  - il est plus grave que le SSM car il a une phase d'extension verticale initiale ;
  - il siège surtout sur le tronc ;
  - les critères ABCDE sont peu applicables pour le mélanome nodulaire ;
  - il apparaît comme une lésion noirâtre, irrégulière, parfois ulcérée et saignant au contact ;
  - il est assez souvent achromique (rouge ou rose), ce qui retarde malheureusement son diagnostic.
- Le mélanome de Dubreuilh :
  - il représente 5 % des mélanomes ;
  - il s'observe chez des sujets plus âgés et sur des parties plus sujettes à l'exposition solaires (pommettes par exemple) ;
  - la lésion est habituellement plane, non palpable, de forme irrégulière et de couleur inégale avec des intervalles de peau saine ;
  - la présence d'un nodule au sein des zones pigmentées doit faire craindre l'apparition d'une phase verticale ;
  - l'évolution est essentiellement locale avec un risque de métastase beaucoup plus faible ;
  - il est donc de bon pronostic.
- Le mélanome acro-lentigineux (*fig. 149-6*) :
  - il représente près de 8 % des mélanomes ;
  - il touche essentiellement les zones palmo-plantaires et la matrice des ongles ;
  - il évolue comme un SSM mais son pronostic est encore plus sombre du fait du retard au diagnostic ;



Fig. 149-6. Mélanome achromique de la cheville à un stade avancé (de type acro-lentigineux).
Source : *Pathologie générale*, par le Collège universitaire français des pathologistes, coordonné par J.-F. Emile *et al.* Collection *Campus illustré*. Elsevier, Paris, 2007.

- il se caractérise au niveau des paumes et des plantes par une lésion ulcérée achromique évoluant sur plusieurs mois;
- au niveau de l'ongle, on le reconnait par la présence d'une bande unguéale noirâtre avec un débord de la pigmentation sur le repli unguéal.

■ Les autres formes plus rares sont :

- le mélanome des muqueuses : il peut siéger sur les muqueuses buccales et génitales sous forme d'une lésion pigmentée. Il est souvent caractérisé par une mutation du gène *KIT*. Le pronostic est sombre du fait du diagnostic tardif;
- le mélanome sur nævus préexistant : le diagnostic repose sur la modification récente d'un nævus le plus souvent atypique ou congénital de grande taille (> 3 cm) au cours d'un examen de surveillance.

E. Confirmation histologique

1. Exérèse initiale

■ Le diagnostic repose sur l'examen histologique de l'ensemble de la lésion suspecte après exérèse complète.

0 Toute lésion suspecte de mélanome doit faire l'objet d'une exérèse complète avec marge minimale (limitée à 2 mm).

■ Même si le diagnostic de mélanome est quasiment certain à l'examen clinique, il est essentiel de pratiquer l'exérèse initiale sans prendre de marges de sécurité importante afin de ne pas compromettre les options de traitement futures.

■ Il ne faut pas faire de biopsie cutanée car elle est insuffisante pour déterminer le facteur histopronostique de Breslow qui nécessite d'être évalué sur l'ensemble de la lésion (implication médico-légale : +++).

■ Il faut réaliser cette exérèse le plus rapidement possible.

2. Examen histologique

■ Le diagnostic de mélanome est un diagnostic histologique.

■ Un second avis peut être nécessaire pour établir formellement le diagnostic.

■ Le compterendu de l'examen histologique est standardisé.

Éléments à rapporter sur le compterendu histologique :

- Site.
- Diagnostic. 0
- Sous-type histologique.
- Indice de Breslow. 0
- Présence d'une ulcération. 0
- Indice de prolifération.
- Niveau de Clark.
- Présence d'une extension verticale.
- Invasion lymphatique ou vasculaire.
- Présence de desmoplasie.
- Lésions satellites.

- L'examen histologique doit mentionner deux facteurs pronostiques essentiels : l'indice de Breslow et le niveau de Clark (*tableaux 149-V* et *149-VI*).

Tableau 149-V. Indice de Breslow

Indice de Breslow : épaisseur maximale mesurée en millimètres entre la couche granuleuse de l'épiderme et la cellule tumorale la plus profonde	
Indice de Breslow	**Survie à 5 ans**
< 0,75 mm	40 %
0,75 mm – 1,5 mm	30 %
1,51 mm – 4 mm	10 %
> 4 mm	< 5 %

Tableau 149-VI. Niveau de Clark

Niveau de Clark	Description histologique
Niveau 1	Envahissement localisé à l'épiderme
Niveau 2	Envahissement discontinu du derme papillaire
Niveau 3	Envahissement continu du derme papillaire
Niveau 4	Envahissement du derme réticulaire
Niveau 5	Envahissement de l'hypoderme

F. Pronostic

- Les trois facteurs pronostiques essentiels sont l'épaisseur du mélanome évaluée par l'indice de Breslow, la présence d'une ulcération et la présence ou l'absence de métastases ganglionnaires (*tableaux 149-VII* et *149-VIII*). 0
- D'autres facteurs de mauvais pronostics doivent être pris en compte : l'indice mitotique (qui reflète la prolifération tumorale), l'âge (> 45 ans), le sexe masculin, le niveau de Clark et le site tumoral au niveau de la tête, du cou ou des muqueuses.
- Le pronostic du mélanome est sombre, lié à l'apparition de métastases :
  - les métastases les plus fréquentes sont : cutanées ou sous-cutanées, ganglionnaires, hépatiques et cérébrales ;
  - les métastases de mélanome ont tendance à être hémorragiques.

Tableau 149-VII. Classification 2002 des mélanomes selon l'*American Joint Committee on Cancer*

Stade	Description
0	Mélanome *in situ*
IA	Épaisseur ≤ 1 mm sans ulcération et niveau de Clark I et II
IB	Épaisseur < 1 mm avec ulcération ou niveau de Clark IV ou V, ou épaisseur de 1,01–2,0 mm sans ulcération
IIA	Épaisseur 1,01–2,0 mm avec ulcération ou épaisseur 2,01–4,0 mm sans ulcération
IIB	Épaisseur de 2,01–4,0 mm sans ulcération ou épaisseur ≥ 4,0 mm sans ulcération
IIC	Épaisseur > 4,0 mm avec ulcération
IIIA	Tumeur sans ulcération et 1 à 3 ganglions avec envahissement microscopique
IIIB	Tumeur avec ulcération et 1 à 3 ganglions avec envahissement microscopique **ou** tumeur sans ulcération et 1 à 3 ganglions avec envahissement macroscopique **ou** tumeur avec nodules satellites et/ou métastases en transit sans atteinte ganglionnaire
IIIC	Tumeur avec ulcération et soit 1 à 3 ganglions avec envahissement macroscopique soit nodules satellites et/ou métastases en transit sans atteinte ganglionnaire **ou** tumeur avec ≥ 4 métastases ganglionnaire ou avec nodules satellites et/ou métastases en transit avec atteinte ganglionnaire
IV	Métastases à distance cutanées, sous-cutanées ou viscérales

Tableau 149-VIII. Pronostic de survie du mélanome

Stade	Survie à 5 ans	Survie à 10 ans
Stade I (épaisseur ≤ 1 mm)	93 %	85 %
Stade II (> 1 mm)	68 %	55 %
Stade III (atteinte ganglionnaire)	45 %	35 %
Stade IV (atteinte viscérale)	10 %	5 %

G. Bilan d'extension

1. Examen clinique

- Explore l'ensemble de la peau, des téguments (ongles) et des muqueuses à la recherche :
  - d'une seconde localisation ;
  - de métastases cutanées en transit sous formes de papules pigmentées ;
  - de métastases sous-cutanées : nodules sous-cutanées achromiques ou bleutés indolores.
- Recherche des adénopathies régionales et/ou à distance.
- Recherche une hépatomégalie.
- Recherche un déficit moteur et/ou sensitif, une atteinte des paires crâniennes, une hypertension intracrânienne.
- Recherche un épanchement pleural.

2. Imagerie

- Radiographie du thorax : recherche de nodules parenchymateux ou d'un épanchement pleural.
- Échographie abdominale : recherche des métastases hépatiques.

- Échographie ganglionnaire de la zone de drainage : recherche également des adénopathies locorégionales.
- Scanner thoraco-abdomino-pelvien : a tendance à remplacer la radiographie du thorax et l'échographie abdominale.
- Scanner cérébral et scintigraphie osseuse réalisés en cas de signes d'appel.

Les métastases cérébrales de mélanome apparaissent souvent hyperintenses en T1 et hypointenses en T2 (*fig. 149-7*) du fait de leur caractère paramagnétique de la mélanine et d'hémorragies fréquemment associées.

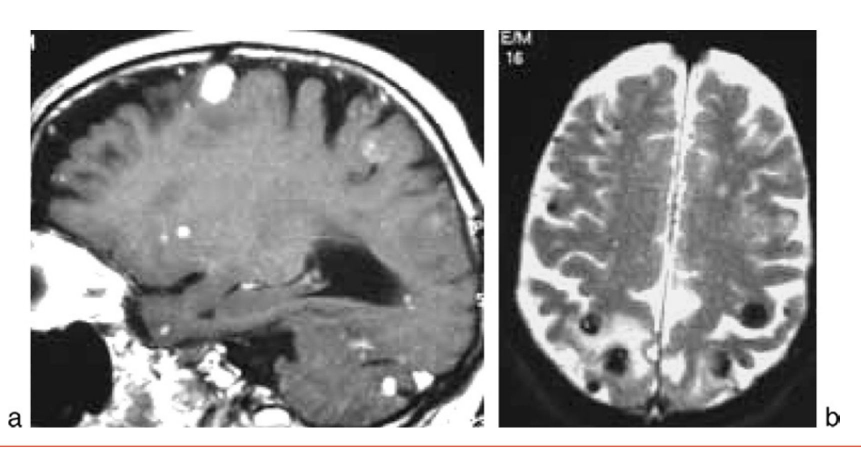


Fig. 149-7. Métastases cérébrales de mélanome. Elles apparaissent hyperintenses en T1 (a) et hypointenses en T2 (b).
Source : *Neuro-imagerie diagnostique*, par J.-L. Dietemann. Elsevier Masson, Paris, 2007.

- Il n'y pas de dosage de marqueurs sériques dans le cadre du bilan d'extension du mélanome.

H. Diagnostic différentiel

- Nævus :
  - ce sont des lésions constituées de cellules mélanocytaires regroupées en thèques ;
  - ils apparaissent pendant l'enfance et l'adolescence ;
  - ils se modifient facilement pendant la puberté, la grossesse et après une exposition solaire ;
  - leur aspect est très variable en termes de couleur, taille, forme et consistance ;
  - plusieurs formes cliniques sont identifiables :
    - le nævus en dôme qui forme une lésion saillante, noire et ferme,
    - le nævus lenticulaire : papule lenticulaire foncée ou claire de surface lisse,
    - le nævus tubéreux : lésion saillante, pédiculée ou sessile,
    - le nævus mollusciforme : lésion sessile, brunâtre,
    - l'halonævus de Sutton : le nævus est entouré d'un halo achromique,
    - le nævus bleu en dôme de couleur bleutée,
    - le nævus dysplasique : il s'agit d'un nævus jonctionnel avec présence d'une dysplasie mélanocytaire intra-épidermique. Il se caractérise par une grande

taille, une couleur inhomogène, rougeâtre et des bords irréguliers. Il constitue un facteur de risque de mélanome surtout en présence d'antécédent familial de mélanome.

- Kératose seborrhéique :
  - ce sont des lésions marronâtres-noires, planes ou rugueuses ;
  - on observe des petits puits comblés de kératine à leur surface ;
  - on les trouve essentiellement chez la personne âgée.
- Carcinome basocellulaire tatoué.
- Angiomes thrombosés : ce sont des nodules très foncés, fermes apparaissant rapidement chez un sujet jeune ITEM 223.
- Histiocytofibromes : ce sont des nodules durs au sein du derme au niveau des membres inférieurs.

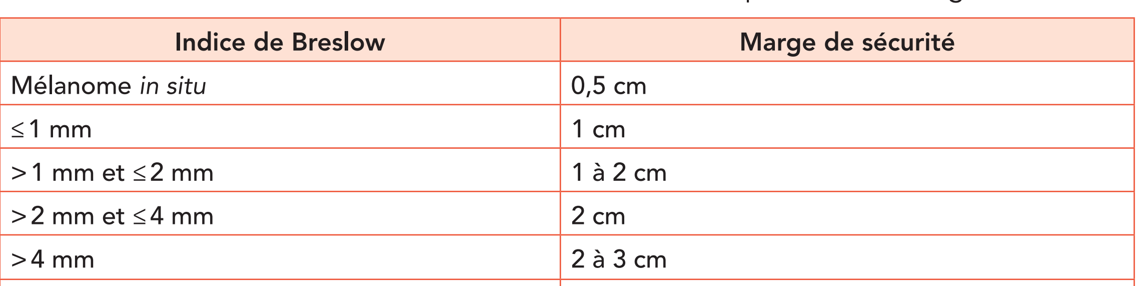
I. Prise en charge thérapeutique ITEM 141

- La prise en charge thérapeutique est définie en accord avec le patient sur la base de l'avis rendu en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP).
- Les indications sont établies sur la base des recommandations nationales et du référentiel régional, en fonction notamment de la localisation, du stade, de l'histologie et de l'état général.
- La mise en place de ces stratégies multimodales nécessite une étroite collaboration entre les différents thérapeutes autour de l'urologue, pour éclairer au mieux le choix du patient.
- Cette collaboration et le choix de la stratégie thérapeutique proposée au patient se concrétisent lors de la réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) d'onco-urologie au cours de laquelle le dossier est présenté.
- La stratégie thérapeutique est consignée dans le programme personnalisé de soins (PPS) remis au patient.
- Les traitements médicaux prescrits doivent l'être en accord avec l'encadrement réglementaire des produits utilisés.
- La participation à des essais cliniques se déroulant dans le cadre de la loi (loi Huriet du 20 décembre 1988) doit être encouragée.
- Une symptomatologie douloureuse doit être systématiquement recherchée et traitée.

1. Mélanome localisé

- Le mélanome localisé est un cancer curable.
- Le traitement repose sur le traitement chirurgical.
- Après l'exérèse initiale du mélanome qui visait à établir de façon formelle le diagnostic et l'indice de Breslow, une reprise chirurgicale est indispensable. 0
- La reprise chirurgicale vise à réaliser l'exérèse du tissu péritumoral avec une marge de sécurité suffisante déterminée en fonction de l'indice de Breslow qui ne sera jamais supérieure à 3 cm (*tableau 149-IX*).

Tableau 149-IX. Recommandations 2010 de la Société européenne d'oncologie médicale



Indice de Breslow	Marge de sécurité
Mélanome *in situ*	0,5 cm
≤ 1 mm	1 cm
> 1 mm et ≤ 2 mm	1 à 2 cm
> 2 mm et ≤ 4 mm	2 cm
> 4 mm	2 à 3 cm
Mélanome de Dubreuil non invasif	1 cm

- Elle s'effectue sous anesthésie locale ou générale et la fermeture cutanée est réalisée par une plastie ou une greffe.
- L'irradiation ou le curage ganglionnaire systématique des aires ganglionnaires régionales ne sont pas recommandés.
- En cas d'atteinte ganglionnaire (stade III), un curage ganglionnaire doit être réalisé.
- En cas de mélanome > 1 mm, une procédure du ganglion sentinelle (comme dans le cancer du sein) peut être indiquée pour préciser l'extension ganglionnaire suivie d'un curage extensif si le ganglion sentinelle est positif. Cette procédure s'effectue dans le cadre d'essais cliniques.
- Il n'y a pas de traitement adjuvant admis de façon consensuelle pour les mélanomes localisés à haut risque (stade IIB/C) ou les métastases ganglionnaires complètement réséquées (stade III).
- Un traitement adjuvant par interféron alpha peut être discuté dans ces deux indications.

2. Mélanome avec extension locorégionale

- En cas de métastase ganglionnaire **unique**, une résection agressive peut être proposée.
- Un bilan comprenant un scanner corps entier et un TEP-TDM doivent être réalisés avant la résection chirurgicale afin de vérifier le caractère unique de cette métastase.
- Les métastases en transit non résécables ou une tumeur primitive inopérable des membres sans métastases à distance peuvent être traitées par une perfusion de membre isolé en utilisant de la chimiothérapie (melphalan) ou du TNFα.
- On pratique chirurgicalement la dérivation de la circulation sanguine du membre grâce à l'utilisation d'une circulation extracorporelle qui permet d'interrompre tous les échanges entre la circulation du sang dans ce membre et le reste du corps. On administre alors de fortes doses de TNF et de melphalan dans la circulation isolée.

3. Mélanome métastatique

- Le mélanome est une tumeur chimiorésistante et radiorésistante.
- Les patients doivent être inclus dans des essais cliniques.
- Il n'y a pas de traitement standard.
- Une chimiothérapie est souvent utilisée (dacarbazine, fotemustine et paclitaxel).
- L'immunothérapie passive est également utilisée (interféron alpha et interleukine 2).
- Les anticorps bloquant le récepteur CTLA présent à la surface des lymphocytes T CD4 permettent de lever leur inhibition renforçant ainsi la réaction de l'hôte contre

les cellules tumorales. Récemment, ces anticorps ont montré un intérêt important dans le mélanome métastatique et devraient être utilisés en pratique courante.

- Une radiothérapie palliative sur une métastase osseuse douloureuse ou en cas de métastases cérébrales symptomatiques peut être utilisée.

J. Surveillance

Objectifs de la surveillance

- Déceler les récidives locales ou à distance.
- Évaluer et prendre en charge les séquelles.
- Rechercher et prendre en charge les complications tardives liées aux traitements.
- Faciliter la réinsertion socioprofessionnelle.
- Rappeler aux patients les techniques de l'auto-examen pour déceler les récidives locales ou ganglionnaires ou un deuxième mélanome.
- Dépister de nouveaux mélanomes.

- En pratique la surveillance repose sur (*tableau 149-X*) :
  - un interrogatoire et un examen clinique de l'ensemble de la peau, des muqueuses, de la cicatrice et des aires ganglionnaires à la recherche d'une récidive ou d'un second mélanome ;
  - elle recherche des complications des traitements (lymphœdème après curage ganglionnaire) ;
  - rappeler aux patients les techniques de l'auto-examen pour déceler les récidives locales ou ganglionnaires ou un deuxième mélanome.



- Éducation thérapeutique : elle porte sur :
  - les traitements disponibles et la possibilité de participer à un essai thérapeutique ;
  - les effets indésirables éventuels des traitements ;
  - la maîtrise du traitement à domicile ;
  - la planification du suivi du patient après traitement ;
  - les méthodes de protection solaire ;
  - le dépistage d'un nouveau mélanome et la détection d'une récidive ;
  - l'intérêt d'un examen clinique cutané des membres de la parenté du premier degré (parents, enfants, fratrie).

Tableau 149-X. Rythme de surveillance des patients atteints de mélanome (recommandations INCA-HAS 2008)

Stade I	Examen clinique tous les 6 mois pendant 5 ans puis tous les ans Pas d'examen complémentaire systématique
Stade IIA et IIB	Examen clinique complet tous les 3 mois pendant 5 ans, puis une fois par an au-delà Une échographie locorégionale de la zone de drainage tous les 3 à 6 mois pendant les 5 premières années
Stade IIC, II et IV	Examen clinique complet tous les 3 mois pendant 5 ans, puis une fois par an au-delà Une échographie locorégionale de la zone de drainage tous les 3 à 6 mois pendant les 5 premières années Une TEP-FDG, une TDM abdomino-pelvienne, cérébrale ou thoracique peuvent être pratiquées pendant les 5 premières années pour la recherche de métastases à distance. Leur fréquence est à adapter au cas par cas



Techniques de l'auto-examen (HAS, 2006)

Le médecin doit inviter le patient à rechercher une lésion mélanocytaire cliniquement différente de ses autres nævi ou d'apparition récente ou évolutive dans sa taille, sa couleur ou son épaisseur (temps de réalisation : 15 minutes).

Étape 1

L'examen direct : le patient devra examiner à l'œil nu les paumes de ses mains et pieds, ses ongles, ses doigts et ses espaces entre les doigts des mains et des pieds, la face avant de ses bras et avant-bras, ses cuisses et ses jambes.

Étape 2

L'examen avec miroir en pied : le patient devra se placer devant un miroir en pied vertical et examiner sa peau de haut en bas. Il tournera vers le miroir le côté gauche puis le côté droit de son corps, les bras levés à la verticale.

Étape 3

L'examen avec un miroir à main : pour les zones de peau non accessibles à la vue, le patient peut s'aider d'un miroir à main. Assis sur un tabouret, il surélève chaque jambe pour examiner la face interne, externe et postérieure du mollet et de la cuisse. La face postérieure des bras, de la nuque, du dos, le cuir chevelu et la région génitale seront aussi examinés à l'aide du miroir à main. Le patient peut également demander l'aide d'une personne de son entourage.

K. Prévention et dépistage ITEM 139

- Il est essentiel que les médecins traitants informent leur patient des moyens de prévention des cancers cutanés et en particulier du mélanome.
- Ces mesures comprennent :
  - éviter le soleil entre 12 h et 16 h ;
  - recherche l'ombre le plus possible ;
  - se couvrir avec des vêtements, un chapeau et des lunettes de soleil ;
  - à défaut de vêtements, il faut appliquer une crème solaire haute protection en grande quantité en renouvelant fréquemment l'application ;
  - protéger en particulier les enfants ;
  - éviter les cabines de bronzage.
- En cas de lésion suspecte, un avis spécialisé par un dermatologue doit être pris rapidement.
- Une surveillance annuelle par un dermatologue des sujets à risque de mélanome avec antécédents familiaux de mélanome, de nombreux nævi, de nævi dysplasiques, en cas de phototype clair est recommandée.
- Toute lésion pigmentée à risque (nævus congénital ou atypique) ou suspecte doit faire l'objet d'une exérèse systématique.

Fiche Dernier tour

Tumeurs cutanées épithéliales et mélaniques

Tumeurs cutanées épithéliales

Deux formes : le cancer basocellulaire et le carcinome épidermoïde cutané.

Facteurs de risque

- Essentiellement l'exposition solaire chronique (UVB et UVA) 0.
- Sur un terrain génétique prédisposé (phototype clair) 0.
- Pour le carcinome épidermoïde : radiothérapie, PUVAthérapie, plaies chroniques, cicatrices de brûlure, arsenic, immunosuppression et papillomavirus.

Diagnostic clinique

- Le carcinome basocellulaire est variable dans son aspect mais se caractérise en général par la présence de la perle épithéliomateuse 0.
- Le carcinome épidermoïde associe trois caractéristiques : bourgeonnement, ulcération au centre et infiltration. Il saigne facilement au contact.

Diagnostic histologique

- Le diagnostic, même s'il est fortement suspecté à l'examen clinique, est prouvé à l'examen anatomopathologique d'une biopsie de la lésion suspecte 0.
- Le carcinome basocellulaire : prolifération de cellules basales de l'épiderme sans maturation cornée ni différenciation épidermoïde.
- Le carcinome épidermoïde : prolifération de cellules tumorales polygonales avec maturation cornée (globe cornée et ponts d'union)

Évolution

- Pour le carcinome basocellulaire : elle est purement locale.
- Pour le carcinome épidermoïde : elle est essentiellement locale mais parfois métastatique au niveau des ganglions régionaux.

Traitement

- Il repose sur l'exérèse chirurgicale de l'ensemble de la lésion avec marges de sécurité de 3 à 5 mm pour le carcinome basocellulaire et de 5 à 10 mm pour le carcinome épidermoïde.
- L'exérèse nécessite une plastie ou une greffe.

Prévention

- Elle repose sur les mesures de photoprotection : ports de vêtements, chapeaux, crèmes solaire.
- Les lésions à risque de carcinome épidermoïde doivent être traitées.
- Un suivi régulier doit être réalisé à la recherche d'une seconde localisation.

Mélanome

Facteurs de risque

- Antécédent familial ou personnel de mélanome.
- Nævus dysplasiques.
- Næevus congénital de grande taille ou nævus bénins > 100.
- Immunosuppression.
- Exposition solaire 0.
- Phototype I.

Diagnostic clinique

- SSM : 70 %.
- Nodulaire : 15 %.
- Acral : 8 %.
- Dubreuil : 5 %.

Fiche Dernier tour

Règles ABCDE 0

- A : Asymérie.
- B : Bords irréguliers.
- C : Couleur inhomogène.
- D : Diamètre > 6 mm.
- E : Évolution ++++.

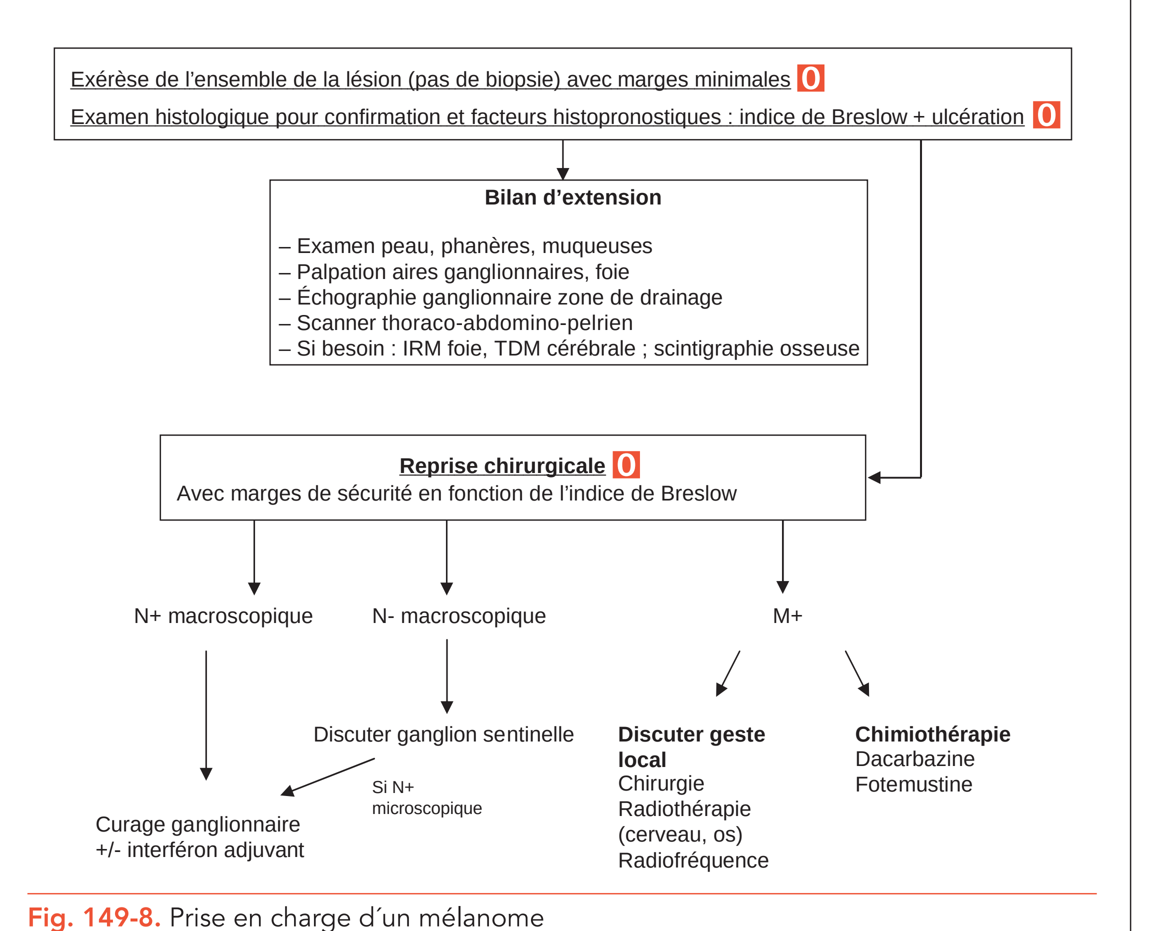


Fig. 149-8. Prise en charge d'un mélanome

This page intentionally left blank

ITEM 150

Tumeurs de l'estomac

	Tour 1	Tour 2	Tour 3	Dernier tour
Date				

OBJECTIF

- Diagnostiquer une tumeur de l'estomac.

LIENS TRANSVERSAUX

- ITEM 138 Cancer : épidémiologie, cancérogenèse, développement tumoral, classification.
- ITEM 139 Facteurs de risque, prévention et dépistage des cancers.
- ITEM 140 Diagnostic des cancers : signes d'appel et investigations paracliniques ; stadification ; pronostic.
- ITEM 141 Traitement des cancers : chirurgie, radiothérapie, chimiothérapie, hormonothérapie. La décision thérapeutique multidisciplinaire et l'information du malade.
- ITEM 164 Lymphomes malins.
- ITEM 186 Asthénie et fatigabilité.
- ITEM 205 Hémorragie digestive.
- ITEM 222 Anémie par carence martiale.
- ITEM 290 Ulcère gastrique et duodénal. Gastrite.
- ITEM 295 Amaigrissement.
- ITEM 297 Anémie.
- ITEM 298 Ascite.

CONSENSUS 

- Pas de conférence de consensus disponible.
- Il existe cependant des recommandations nationales résumées dans le thésaurus national de cancérologie digestive de la FFCD, 2007. http://www.snfge.asso.fr/01-bibliotheque/0g-thesaurus-cancerologie/publication5/sommaire-thesaurus.asp#1218
- Il existe également des recommandations européennes de l'ESMO :
  - Gastric cancer : ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. Jackson C., Cunningham D., Oliveira J. ESMO Guidelines Working Group. *Ann Oncol*, 2009 ; *20* : 34-6.
  - Gastric marginal zone lymphoma of MALT type : ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. Zucca E., Dreyling M. ESMO Guidelines Working Group. *Ann Oncol*, 2009 ; *20* : 113-4.

POUR COMPRENDRE...

- Les tumeurs gastriques peuvent être classées en fonction de leur siège anatomique et de leur type histologique.
- On distingue ainsi trois localisations anatomiques :
  - les tumeurs du cardia : elles sont situées à moins de 2 cm de la jonction œsogastrique ;
  - les tumeurs du corps (fundus) ou de la grosse tubérosité ;
  - les tumeurs de l'antre.
- L'adénocarcinome de l'estomac est une tumeur dont le centre est à plus de 2 cm en dessous de la jonction œsogastrique. On doit ainsi le distinguer des cancers du cardia.
- Les types histologiques dépendent de la cellule impliquée :
  - adénocarcinomes : elles sont issues des cellules épithéliales glandulaires ;
  - tumeurs endocrines : elles sont issues des cellules entérochromaffines ;
  - lymphome malin non hodgkinien en particulier du MALT ;
  - sarcomes, en particulier les GIST : ils sont issus des cellules mésenchymateuses.
- Les tumeurs épithéliales malignes sont les plus fréquentes (90 %).
- Les signes cliniques sont le plus souvent non spécifiques et tardifs.
- Le diagnostic repose sur un examen histologique de biopsies obtenues lors d'une fibroscopie œsogastroduodénale.
- Le traitement curatif repose sur la résection chirurgicale.
- Le pronostic est mauvais et dépend de l'extension selon la classification TNM.

I. ADÉNOCARCINOME GASTRIQUE

A. Épidémiologie ITEM 138

- L'incidence du cancer de l'estomac est **en diminution depuis 50 ans dans les pays occidentaux**.
- Il existe de grandes variations géographiques :
  - zones à haut risque : Asie en particulier le Japon, l'Amérique du Sud et Amérique Centrale ;
  - zones à bas risque : Europe de l'Ouest et Amérique du Nord.
- En France, le cancer de l'estomac se situe au 5e rang des cancers (deuxième rang des cancers digestifs après le cancer colorectal), avec environ 7 000 nouveaux cas et 5 000 décès par an en 2 000.
- L'âge moyen de survenue est de 70 ans avec une prédominance masculine (sex-ratio H/F de 2,5).
- La classification histologique la plus utilisée est celle de Lauren qui distingue deux types d'adénocarcinome :
  - type intestinal glandulaire (prédomine chez les sujets âgés) ;
  - type diffus à prédominance de cellules indépendantes mucosécrétantes (dites « en bague à chaton ») incluant les linites.

- On assiste à une évolution de l'épidémiologie des localisations et des formes histologiques :
  - avec une augmentation de l'incidence des formes proximales (cancer du cardia) et des formes diffuses (linite) ;
  - et une diminution de l'incidence des formes distales et de l'adénocarcinome de type intestinal en raison de :
    - la diminution de la prévalence de l'infection à *H. pylori*, 0
    - la meilleure conservation des aliments,
    - la réduction de la consommation de sel.

B. Physiopathologie ITEM 139

- L'infection à *Helicobacter pylori* : 0
  - c'est un facteur de risque majeur pour le développement de l'adénocarcinome et des lymphomes gastriques ;
  - près de 50 % des patients atteints d'un adénocarcinome gastrique ont une infection à *H. pylori* alors que sa prévalence dans la population générale est de 10 % ;
  - *H. pylori* est un bacille à gram négatif à transmission oro-fécale ;
  - mais, moins de 1 % des patients infectés par *H. pylori* développeront un cancer gastrique ;
  - pour qualifier un cancer gastrique associé à *H. pylori*, il faut le prouver histologiquement ou sérologiquement ; 0
  - la contamination s'effectue le plus souvent durant l'enfance.
- Les facteurs alimentaires : le sel et les salaisons :
  - les nitrosinamines (provenant des poissons consommés en grande quantité au Japon) ;
  - des nitrates contenus à un taux élevé dans les aliments fumés, les fritures ;
  - la conservation des aliments par fumaison ou salaison favorise les cancers gastriques.
- Les lésions prédisposantes :
  - le reflux biliaire duodéno-gastrique ;
  - la gastrite chronique atrophique ;
  - la gastrectomie partielle favorisant le reflux bilio-gastrique : le risque est important surtout au-delà de 15 ans ;
  - l'ulcère gastrique chronique (l'ulcère duodénal n'est pas à risque de cancer) ;
  - la maladie de Biermer : le risque est majeur ;
  - la maladie de Ménétrier (gastrite hypertrophique géante). Cette maladie est caractérisée par des plis hypertrophiques géants localisés le plus souvent au niveau du fundus, avec une hyperplasie fovéolaire, une atrophie glandulaire et un épaississement de la muqueuse à l'examen histologique. Les symptômes incluent également : douleur épigastrique, vomissements, œdème, anorexie et perte de poids. D'autres caractéristiques incluent un excès de sécrétion de mucus, une baisse de sécrétion acide avec gastrinémie normale ou légèrement élevée, ainsi qu'une hypoprotéinémie due à une perte sélective à travers la muqueuse gastrique ;

– l'adénome gastrique. La couleur rouge, les érosions en surface et une dépression sur l'adénome évoquent une dégénérescence. Ce risque varie autour de 10 %.

- Formes génétiques : le risque de cancer gastrique est augmenté chez :
  – les apparentés au premier degré de malades ayant un cancer de l'estomac ;
  – les patients ayant un syndrome HNPCC (*hereditary non polyposis colorectal cancer*), ou syndrome de Lynch ;
  – les patients atteints de polypose adénomateuse familiale ;
  – les cancers gastriques diffus héréditaires : ils sont dus à une mutation germinale du gène *CDH1* à transmission autosomique dominante, responsable de la perte de fonction de la protéine E-cadhérine. Le diagnostic doit être évoqué quand, dans une même famille et sur au moins deux générations successives, il existe 2 cas, si l'un des cancers gastriques est découvert avant 50 ans, ou 3 cas indépendamment de l'âge de découverte.

C. Pathogénie ITEM 139

- La gastrite induite par *H. pylori* peut évoluer vers la gastrite chronique atrophique, la métaplasie puis la dysplasie et enfin l'adénocarcinome distal de type intestinal.
- L'extension est d'abord locorégionale avec envahissement de la paroi gastrique puis des organes de voisinage, des ganglions locorégionaux et du péritoine avec carcinose péritonéale fréquente.
- L'extension s'effectue également par voie hématogène avec métastases hépatiques, pulmonaires et moins fréquemment ovariennes.

D. Anatomopathologie

O
- Ce sont des carcinomes : ils se développent à partir des cellules épithéliales.
- À l'examen macroscopique (lors de la fibroscopie), ils peuvent se présenter comme des tumeurs polypoïdes, ulcériformes, végétantes ou infiltrantes.
- Les tumeurs précoces et superficielles apparaissent volontiers sous forme de lésion plane, excavée ou légèrement surélevée.

O
- Ce sont essentiellement des adénocarcinomes : ils se développent surtout à partir d'une métaplasie intestinale secondaire à une gastrite chronique atrophique :
  – adénocarcinomes papillaires ;
  – adénocarcinome tubuleux ;
  – adénocarcinome mucineux ;
  – adénocarcinomes à cellules indépendantes ;
  – carcinomes adénosquameux
- On distingue parmi les adénocarcinomes :
  – les adénocarcinomes de type intestinal : associés à des lésions de métaplasie intestinale. Ils sont souvent bien ou moyennement différenciés ;
  – les adénocarcinomes de type diffus : ils sont peu différenciés et non associés à des lésions de métaplasie intestinale dans le cadre d'une gastrite chronique atrophique. Ce sont essentiellement les carcinomes à cellules indépendantes parmi lesquels on inclut les linites gastriques. Ce sont des adénocarcinomes peu différenciés, faits de cellules isolées en « bague à chaton » avec réaction scléro-inflammatoire importante.

- Les formes anatomopathologiques sont :
  - les adénocarcinomes du corps de l'estomac :
    - c'est la forme la plus fréquente,
    - la tumeur est développée aux dépens de la région antro-pylorique ou du fundus ;
  - les adénocarcinomes du cardia :
    - il s'agit donc d'un adénocarcinome développé à 2 cm de part et d'autre de la jonction œsogastrique,
    - *H. pylori* n'est pas un facteur de risque.
- Les formes superficielles sont peu fréquentes (10 %) :
  - elles se présentent souvent comme un ulcère banal ;
  - elles concernent la muqueuse voire la sous-muqueuse ;
  - elles sont explorées au mieux par une écho-endoscopie gastrique ;
  - elles peuvent être traitées par mucosectomie et sont de bon pronostic.
- La linite gastrique est une forme rare (5–10 %) mais très agressive :
  - elle se caractérise par un aspect rigide de la muqueuse gastrique avec des plis effacés et effacés à l'endoscopie ;
  - l'écho-endoscopie précise l'envahissement pariétal ;
  - les biopsies doivent être nombreuses et profondes ;
  - l'examen histologique retrouve des cellules tumorales en « bague à chaton » indifférenciées envahissant toute l'épaisseur de la paroi gastrique et de façon diffuse ;
  - ce sont des tumeurs de mauvais pronostic car résistantes à la chimiothérapie.
- Les adénomes, qui sont des tumeurs bénignes, peuvent se transformer en tumeurs malignes surtout s'ils sont de grande taille ou s'il s'agit d'un adénome plan.

E. Diagnostic

1. Circonstances de découverte

- Signes généraux :
  - une altération de l'état général avec amaigrissement et dénutrition sont fréquents au diagnostic ITEMS 186 et 295 ;
  - une anorexie conduisant à un amaigrissement peut être révélatrice ITEM 295 ;
  - une asthénie progressive ITEM 186 ;
  - une fièvre d'origine paranéoplasique, quotidienne sans signes d'appel infectieux est également fréquente ;
  - un syndrome paranéoplasique de type acanthosis nigricans ou dermatomyosite.
- Signes fonctionnels :
  - une hémorragie digestive sous forme d'hématémèse ou méléna ITEM 205 :
  - une douleur épigastrique ulcéreuse typique : sensation de faim douloureuse, calmée par la prise alimentaire et les médicaments antiacides, continues sans paroxysmes, sans position antalgique. Le plus souvent, il s'agit d'un syndrome ulcéreux atypique ;
  - une dyspepsie : nausées, ballonnement post-prandial, satiété précoce ;
  - une dysphagie et une douleur rétrosternale en cas de localisation au niveau du cardia ITEM 308 ;
  - des vomissements post-prandiaux tardifs en cas de localisation pylorique.

0 ■ Tout syndrome ulcéreux doit faire l'objet d'une fibroscopie digestive.
0 ■ Tout ulcère gastrique doit faire l'objet de biopsies multiples.

2. Examen clinique

- L'examen clinique est complet et centré sur l'appareil digestif.
- Il peut être normal en cas de cancer précoce.
- L'examen abdominal recherche :
  - une masse épigastrique dure, fixée parfois douloureuse ;
  - une ascite ITEM 298 ;
  - des nodules de carcinose péritonéale en particulier sous l'ombilic ;
  - des nodules de carcinose au toucher rectal ;
  - des métastases hépatiques ITEM 151.
- La palpation des aires ganglionnaires recherche des adénopathies dures, fixées, indolores et non inflammatoires.
- Le toucher vaginal recherche des métastases ovariennes (syndrome de Krukenberg).
- L'auscultation pulmonaire recherche un épanchement pleural.
- L'auscultation cardiaque recherche un épanchement péricardique.
- L'examen neurologique recherche un déficit moteur ou sensitif, une anomalie des paires crâniennes.
- L'examen des structures osseuses recherche des douleurs osseuses provoquées.
- On recherchera aussi des signes en faveur de thrombose veineuse profonde.
- Le reste de l'examen clinique doit évaluer :
  - le retentissement sur l'état général : détermination du statut OMS ou indice de
0 Karnofsky ;
0 – le retentissement psychologique : recherche d'une dépression, d'une anxiété ;
0 – le retentissement social : isolement, arrêt de travail.

3. Examens complémentaires

- Examens biologiques :
  - NFS : elle recherche une anémie microcytaire hypochrome par carence martiale ou anémie d'origine inflammatoire, une lymphopénie ;
  - bilan hépatique : recherche une cholestase (élévation des γ-GT et des phosphatases alcalines et/ou de la bilirubine) et une élévation des transaminases (élévation des ASAT et/ou ALAT) suspecte de métastases hépatiques ;
  - dosages de la CRP et de la ferritine : ils recherchent un syndrome inflammatoire.

0 ■ Endoscopie œsogastrique avec biopsies multiples :
  - elle est indispensable pour le diagnostic positif et pour la réalisation des biopsies ;
  - elle s'effectue sous anesthésie locale ou générale ;
  - chez un sujet à jeun (depuis 6 heures) et prémédiqué, informé, consentant et en l'absence de contre-indication et de troubles de l'hémostase ;

– elle précise :
  - l'aspect macroscopique : tumeur bourgeonnante, saignant au contact ou ulcérée avec bords irréguliers et surélevés, dure sous la pince. Les formes précoces se présentent volontiers sous forme d'une zone déprimée ou légèrement surélevée (*fig. 150-1*),
  - la taille : une grande taille est en faveur de malignité,
  - la localisation : antre (40 %), corps (20 %), grosse tubérosité (20 %), cardia (20 %),
  - l'existence d'une sténose ou d'une hémorragie,
  - l'extension à l'œsophage en cas de tumeur du cardia ou du duodénum en cas de tumeur du pylore,
  - dans les linites, l'endoscopie retrouve un aspect épaissi et rigide de la paroi,
  - les tumeurs stromales gastro-intestinales se présentent sous forme de tumeurs sous-muqueuses ;

– au moins dix biopsies doivent être réalisées sur les anomalies de relief muqueux et atteindre autant que possible la sous-muqueuse (elles doivent être profondes). Les biopsies doivent être réalisées sur l'ensemble des parois de l'estomac ; 0

– il faut souvent répéter les biopsies dans les linites en raison de la sensibilité médiocre (50 %).

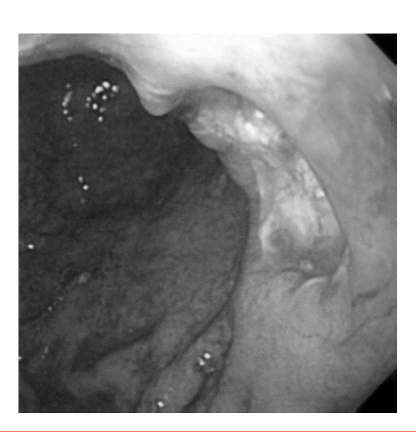


Fig. 150-1. Fibroscopie gastrique : cancer ulcéré de l'estomac.
Source : *Hépato-gastro-entérologie*. K. Aziz, D. Bonnet, J.-M. Péron. Collection *Cahiers des ECN*. Elsevier Masson, Paris, 2008.

- Scanner thoraco-abdomino-pelvien avec injection de produit de contraste : 0

– il met en évidence un épaississement irrégulier de la paroi gastrique, l'envahissement des organes de voisinage, des adénopathies locorégionales ;

– il permet de réaliser le bilan de résécabilité dans le même temps ;

– il permet de rechercher des métastases hépatiques, pulmonaires et une carcinose péritonéale ;

– ses performances sont moindres que l'écho-endoscopie pour évaluer l'extension pariétale et ganglionnaire.

- Écho-endoscopie :

– elle est particulièrement performante pour préciser l'extension pariétale et ganglionnaire ;

- ses indications sont donc :
  - l'évaluation de l'extension pariétale des tumeurs superficielles afin de déterminer les indications de mucosectomie ;
  - les tumeurs non métastatiques sans envahissement local important sur le scanner pour poser l'indication d'un traitement néoadjuvant ;
  - O les linites gastriques : pour évaluer l'extension des lésions sur l'œsophage, le pylore et le duodénum en cas de linite.

4. Diagnostic différentiel

La fibroscopie gastrique et l'examen histologique permettent d'éliminer :

- un envahissement gastrique de contiguité : par une tumeur pancréatique ou colique transverse ;
- un ulcère gastrique qui peut mimer un cancer gastrique au niveau clinique et radiologique ;
- des bézoards ou corps étrangers : la fibroscopie en fait facilement le diagnostic ;
- un adénome : seul l'examen histologique permet de l'affirmer formellement.

5. Stratégie thérapeutique

■ Le bilan d'extension :

- il comprendra un scanner thoraco-abdomino-pelvien déjà réalise dans le cadre du bilan de résécabilité ;
- la radiographie de thorax peut être effectuée mais le scanner a une meilleure sensibilité ;
- l'échographie hépatique peut être réalisée pour compléter des images douteuses au scanner hépatique ou en cas de perturbations enzymatiques sans image décelable au scanner ;
- le TEP-TDM n'a pas encore d'indication dans le cancer gastrique mais peut être effectué au cas par cas pour préciser des images suspectes sur le scanner ;
- la laparoscopie exploratrice peut être réalisée pour préciser la résécabilité d'une tumeur difficilement appréciable sur le scanner ou en cas de doute d'une carcinose péritonéale ;
- les marqueurs : ACE, CA 19-9 peuvent être élevés. Ils seront utiles en postopératoire pour le suivi. O Ils n'ont pas de valeur pour le diagnostic ;
- les cancers gastriques sont classés selon la classification UICC 2002 (6e édition) (*tableaux 150-I* et *150-II*).

Tableau 150-I. Classification TNM des cancers gastriques

Classe	Correspondance anatomique
T	
Tis	Tumeur intra-épithéliale
T1	Tumeur limitée à la muqueuse ou à la sous-muqueuse (cancer superficiel)
T2a	Tumeur étendue à la musculeuse
T2b	Tumeur envahissant la sous-séreuse

T3	Tumeur envahissant la séreuse
T4	Tumeur envahissant les organes de voisinage
N	
N0	Pas d'envahissement ganglionnaire
N1	1 à 6 ganglions régionaux métastatiques
N2	7 à 15 ganglions régionaux métastatiques
N3	Plus de 15 ganglions régionaux métastatiques
M	
M0	Absence de métastases
M1	Métastase à distance (dont ganglions rétropancréatiques, mésentériques, para-aortiques, sus-claviculaires)

Tableau 150-II. Les stades du cancer gastrique

Stade	Correspondance TNM
0	TisN0M0
IA	T1N0M0
IB	T1N1M0 et T2N0M0
II	T1N2M0 et T2N1M0 et T3N0M0
IIIA	T2N2M0 et T3N1M0 et T4N0M0
IIIB	T3N2M0
IIV	T4N+ et T1/T2/T3 N3 et tous T, tous N, M1



- Les critères de résécabilité :
  - ils prennent en compte l'extension locale et à distance de la tumeur ;
  - la résécabilité sera déterminée en réunion de concertation pluridisciplinaire en présence d'un chirurgien. 0



CONSENSUS

Recommandations du thésaurus national de cancérologie digestive de la FFCD

Les critères de non-résécabilité d'un cancer de l'estomac sont :
- un stade M1 ;
- un stade N3 ;
- une extension rétropéritonéale (aorte, pédicule rénal…) ;
- un envahissement du corps et de la tête du pancréas.

L'extension limitée au côlon transverse, à la queue du pancréas, à la rate, au lobe gauche du foie ne sont pas de critères formels de non-résécabilité



- Le bilan préthérapeutique :
  - il prend en compte le bilan d'opérabilité et préchimiothérapie ;
  - il recherche des comorbidités et évalue les fonctions cardiologiques (ECG, échographie cardiaque, consultation de cardiologie avant une chimiothérapie par

anthracyclines), rénales (clairance de la créatinine avant cisplatine), hépatiques (bilan hépatique) et neurologiques (avant cisplatine ou oxaliplatine);

– il recherche une dénutrition : évaluation des apports nutritionnels avec avis diététicien, perte de poids, albuminémie et hypoalbuminémie;

– il recherche un syndrome inflammatoire, une lymphopénie constituant des facteurs de risque de toxicité à la chimiothérapie;

– il évalue l'état général (statut OMS ou indice de Karnofsky);

– il évalue le retentissement social (isolement social nécessitant une demande dans un établissement de soins de suite) et psychologique;

– au terme du bilan de résécabilité et du bilan pré-thérapeutique, une stratégie thérapeutique peut être discutée en réunion de concertation pluridisciplinaire, en présence d'un chirurgien, radiologue, oncologue médical, gastro-entérologue et radiothérapeute.



- Les indications : ITEM 141



CONSENSUS

Tumeur opérable (recommandations du thésaurus national de cancérologie digestive de la FFCD)

0

- La chirurgie consiste en une résection selon les règles carcinologiques : résection monobloc sans dissection et sans effraction sans un objectif de résection R0 (gastrectomie des 4/5e pour les tumeurs antrales ou totale pour les tumeurs du corps) avec rétablissement de la continuité et curage ganglionnaire au moins D1 (ganglions périgastriques).
- Chimiothérapie périopératoire à base de sels de platine et de 5-FU encadrant une résection chirurgicale : 3 cycles préopératoires puis 3 cycles postopératoires.
- Une radiochimiothérapie postopératoire doit être proposée aux malades n'ayant pas eu, quelle qu'en soit la raison, de chimiothérapie périopératoire ou non discutée en préopératoire :
  – s'il s'avère que le curage est D0 et que la tumeur est de stade supérieur à I;
  – si l'envahissement ganglionnaire est N2 ou N3 quel que soit le type de curage réalisé;
  – en cas d'envahissement ganglionnaire pN1 avec un curage ganglionnaire suffisant à discuter au cas par cas selon l'état général, nutritionnel du malade et son avis après information claire;
  – en cas de résection R1 ou R2.
- Pour les formes superficielles (tumeur T1), une mucosectomie endoscopique est à discuter.



CONSENSUS

Tumeur inopérable (recommandations du thésaurus national de cancérologie digestive de la FFCD)

- Une chimiothérapie à visée de réduction tumorale peut être discutée.
- Des traitements endoscopiques palliatifs peuvent être utilisés en cas d'hémorragie ou d'obstruction (pose de prothèse, destruction au laser).
- Une radiothérapie peut être utilisée en cas d'hémorragie.

- En cas de tumeur métastatique :
  - une chimiothérapie peut être indiquée en fonction de l'état général et des comorbidités ;
  - les médicaments majeurs dans le cancer gastrique sont :
    - les anthracyclines : épirubicine,
    - les sels de platine : le cisplatine. L'oxaliplatine n'a pas l'AMM,
    - les antimétabolites : 5-FU et capécitabine,
    - les taxanes : le docetaxel,
    - ces médicaments sont le plus souvent utilisés en combinaison,
    - en cas d'amplification du gène *HER-2* (évaluée par FISH) ou de surexpression de la protéine HER2 (évaluée par immunohistochimie), le trastuzumab (*Herceptine*) doit être prescrit en association à la capécitabine ou au 5-fluoro-uracile et au cisplatine, chez les patients n'ayant pas été précédemment traités pour leur maladie métastatique.

- Le traitement symptomatique :
  - transfusion de culots globulaires rouges si anémie ;
  - assistance nutritionnelle si dénutrition ;
  - soutien psychologique ;
  - endoprothèse digestive en cas de sténose ;
  - hémostase par électrocoagulation en cas de saignement tumoral symptomatique ;
  - prise en charge à 100 % (déclaration d'affection de longue durée).
- Les complications de la gastrectomie :
  - aiguës :
    - douleur,
    - transfusion,
    - décès postopératoire ;
  - chroniques :
    - mécaniques : syndrome du petit estomac (satiété post-prandiale précoce, distension épigastrique), ulcère anastomotique, occlusion sur bride,
    - fonctionnelles : *dumping syndrome* (diarrhée hyperosmolaire avec malaise vagal post-prandial lié à l'inondation du jéjunum par le bol alimentaire), diarrhée par pullulation microbienne,
    - métaboliques : anémie par carence en vitamine B12 en cas de gastrectomie totale (absence de sécrétion du facteur intrinsèque), hypoglycémies (tardives liées à une sécrétion inappropriée d'insuline en raison de l'arrivée brutale du bol alimentaire),
    - carcinologiques : récidive locale en particulier sur le moignon de gastrectomie.
- Pour les linites gastriques :
  - une gastrectomie totale doit être proposée dans les formes opérables ;
  - les indications de chimiothérapie et de radiochimiothérapie adjuvante sont les mêmes que pour les autres adénocarcinomes ;

6. Pronostic

- Tous stades confondus, le pronostic est mauvais (survie à 5 ans de 15 %). O
- Après exérèse chirurgicale à visée curative, le pronostic dépend surtout de l'envahissement ganglionnaire :
  - en l'absence de ganglions envahis, la survie à 5 ans est de 60 % ;
  - si N1, la survie à 5 ans est de 35 % ;
  - si N2 la survie à 5 ans est de 10 %.



7. Surveillance



CONSENSUS

Recommandations de la SNFGE

L'examen clinique tous les 6 mois pendant 5 ans puis une fois par an avec recherche de signes de récidive potentielle et des complications du traitement (dénutrition…) :

- un bilan biologique (anémie post-gastrectomie) une fois par an ;
- une échographie abdominale tous les 6 mois pendant 3 ans puis tous les ans ;
- une radiographie thoracique tous les ans pendant 3 ans ;
- échographie abdominale et la radiographie du thorax peuvent être remplacées par un scanner spiralé thoraco-abdominal tous les 6 mois pendant 3 ans ;
- en cas de gastrectomie partielle la surveillance endoscopique du moignon gastrique est réalisée à partir de 10 ans ;
- une surveillance des récidives péri-anastomotiques (après gastrectomie totale) est réalisée par écho-endoscopie chez des malades à haut risque de récidive anastomotique ;
- ne pas oublier en cas de gastrectomie totale : vitamine B12 1 mg par voie IM tous les 3 à 12 mois ;
- en cas de splénectomie :
  - vaccinations Pneumo 23 avec rappel tous les 5 ans,
  - vaccinations méningococcique A + C avec rappel tous les 3 ans ;
  - vaccination contre *Haemophilus influenzae* (si pas réalisé en préopératoire) avec rappel tous les 3 ans,
  - vaccination contre la grippe tous les ans,
  - antibioprophylaxie par *Oracilline* le plus longtemps possible et au moins 2 ans,
  - conseils aux splénectomisés (antibioprophylaxie avant soins dentaires, consultation rapide en cas de fièvre, carte de splénectomisé).

8. Prévention

- Une gastroscopie doit être réalisée chez les sujets à risque :
  - antécédents de gastrectomie polaire inférieure ;
  - gastrite atrophique ;
  - maladie de Biermer ;
  - maladie de Ménétrier.
- L'éradication de *Helicobacter pylori* doit être réalisée en cas de lymphome gastrique et si possible en cas d'antécédent familial d'adénocarcinome gastrique.

II. TUMEURS STROMALES

Ce sont des tumeurs développées à partir du tissu conjonctif.

A. Épidémiologie

- Les GIST (*gastro-intestinal stromal tumor* ou tumeurs stromales gastro-intestinales) sont les plus fréquents des sarcomes digestifs (80 %) devant les leiomyosarcomes (15 %) et les schwannomes (5 %).
- Elles représentent 1 à 3 % des tumeurs gastro-intestinales.
- La fréquence des GIST est de 1,5/100 000 habitants.
- L'âge médian de survenue est de 60 ans.

- Les hommes sont plus souvent atteints que les femmes.
- La localisation gastrique est la plus fréquente (60 % à 70 %).
- Il n'y pas de facteur de risque identifié.
- Il existe très rarement des cas familiaux de GIST.

B. Anatomopathologie

- Les sarcomes se développent à partir des cellules mésenchymateuses.
- Ce sont essentiellement les tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST) mais on peut aussi rencontrer plus rarement des leiomyosarcomes (cellules musculaires lisses), des schwannomes (à partir des cellules de Schwann), les liposarcomes (à partir des cellules adipeuses) ou les angiosarcomes (à partir des vaisseaux).
- Les GIST sont des tumeurs développées à partir des cellules de Cajal.
- L'anomalie moléculaire clé de cette tumeur consiste en une mutation du gène *KIT* ou du gène *PDGFRα* (plus rarement). **O**
- La localisation préférentielle des GIST est l'estomac (50 %) puis l'intestin grêle (25 %), le côlon et le rectum (15 %) et l'œsophage (5 %).
- On trouve à l'examen histologique des cellules fuso-cellulaires associées à des structures fibrillaires hyalines (fibres skeinoïdes).
- L'immunohistochimie permet de renforcer le diagnostic :
  - c-KIT (CD117) : positif dans plus de 90 % des cas ; **O**
  - CD34 : positif dans 70 % ;
  - actine musculaire lisse : 30 % ;
  - desmine : négative.
- La biologie moléculaire permet de rechercher une mutation du gène *KIT* ou *PDGFR*. **O**
- Ce sont des tumeurs à cellules fusiformes (70 %) ou de type épithélioïde ou à cellules rondes (30 %).
- Les léiomyosarcomes et les schwannomes n'expriment pas KIT.

C. Diagnostic clinique

- Ce sont les mêmes modes de révélation que pour l'adénocarcinome gastrique.
- Il existe en revanche un risque important d'hémorragie digestive.
- Les métastases sont essentiellement intra-abdominales : péritonéales, hépatiques. Les métastases ganglionnaires et extra-abdominales sont exceptionnelles.
- Le diagnostic repose uniquement sur l'examen histologique d'une biopsie. La recherche de mutation du gène *KIT* ou *PDGFRα* peut être utile.
- Si la tumeur est de taille inférieure à 2 cm, la biopsie sous endoscopie peut être difficile à réaliser. Dans ce cas, la biopsie peut être obtenue par chirurgie. Une autre option peut être la surveillance rapprochée réservant la biopsie dès que la taille de la tumeur atteint 2 cm.

D. Bilan paraclinique

- L'œsogastroduodénosopie montre une masse lisse arrondie avec ou sans signes d'hémorragie ou d'ulcération.
- L'écho-endoscopie permet de visualiser l'envahissement pariétal.

- La TDM abdomino-pelvienne permet de préciser la localisation, la taille et la dissémination en recherchant des métastases péritonéales ou hépatiques.
- Une radiographie du thorax ou un scanner thoracique complète le bilan.
- Un TEP-TDM peut être utile surtout pour le suivi des réponses tumorales à l'imatinib.

E. Facteurs pronostiques

- Présence ou non de métastases.
- Taille (> 5 cm et surtout > 10 cm).
- Index mitotique.
- Les autres facteurs pronostiques à prendre en compte sont la présence d'une rupture tumorale spontanée ou pendant la résection chirurgicale.

F. Traitement

- Les formes localisées sont traitées par une résection chirurgicale.
- Les formes inopérables ou métastatiques sont traitées médicalement par l'imatinib : inhibiteur oral de tyrosine kinase ciblant KIT.
- La localisation : la localisation gastrique est de meilleur pronostic.

III. LYMPHOMES GASTRIQUES ITEM 164

A. Épidémiologie

- Les lymphomes gastriques sont dans la très nette majorité des cas des lymphomes de type MALT (*mucosa-associated lymphoid tissue*).
- Les lymphomes du MALT représentent 7 % des lymphomes non hodgkiniens.
- Un tiers des lymphomes du MALT sont localisés à l'estomac.
- Les autres histologiques sont les lymphomes à grandes cellules et les lymphomes T.

B. Anatomopathologie

- Il s'agit surtout du lymphome du MALT.
- Il se caractérise histologiquement :
  - par une infiltration des follicules lymphoïdes par des cellules lymphoïdes tumorales de type centrocytique avec un immunophénotypage compatible avec celui des cellules B de la zone marginale : CD20^{+}, CD79a^{+}, CD10^{-}, CD5^{-}, BCL2^{+} ;
  - et une infiltration des structures glandulaires de type lympho-épithélial.
- Ces lymphomes sont de bas grade de malignité mais peuvent évoluer vers des lymphomes B de haut grade.
- Il existe une association fréquente avec une infection à *H. pylori*.
- D'autres types de lymphomes sont possibles : le lymphome du manteau, le lymphome B à grandes cellules ou le lymphome T.

C. Diagnostic

- Les signes les plus fréquemment rencontrés sont non spécifiques (nausée, douleur épigastrique, anorexie).
- L'endoscopie retrouve une gastrite non spécifique ou un ulcère gastrique associés à des masses gastriques suspectes. Les biopsies gastriques, duodénales et de la jonction œsogastrique sont systématiques.

O
- Le diagnostic est histologique avec recherche systématique de *Helicobacter pylori*.

- Outre l'œsogastroduodénoscopie avec biopsies systématiques et recherche systématique de *H. pylori*, il comporte :
  - écho-endoscopie gastrique à visée pronostique : elle précise l'envahissement pariétal et les atteintes ganglionnaires ;
  - un scanner thoraco-abdomino-pelvien ;
  - une biopsie ostéomédullaire ;
  - une endoscopie du nasopharynx ;
  - un scanner du nasopharynx ;
  - une analyse du LCR en cas de lymphome à grandes cellules ou de type Burkitt.
- Au niveau biologique :
  - une électrophorèse et immunofixation des protides sanguins ;
  - le taux sérique des LDH et de β_2-microglobuline ;
  - une uricémie ;
  - une sérologie VIH, hépatites B et C ;
  - une sérologie *H. pylori* ;
  - une recherche des anticorps anti-endomysium et anti-transglutaminase en cas de lymphomes T.
- Plusieurs classifications sont utilisées : en particulier celle de Ann Harbor modifiée :
  - stade IE : atteinte d'un ou plusieurs sites du tube digestif sans atteinte ganglionnaire ;
  - stade IIE : atteinte d'un ou plusieurs sites du tube digestif et des ganglions régionaux sans atteinte extra-abdominale ;
  - modification de Musshoff :
    - stade II_{1E} : atteinte des seuls ganglions contigus,
    - stade II_{2E} : atteinte des ganglions régionaux non contigus ;
  - stade IIIE : atteinte localisée du tube digestif associée à une atteinte ganglionnaire de part et d'autre du diaphragme ;
  - stade IVE : atteinte d'un ou plusieurs organes extraganglionnaires et/ou extra-abdominaux avec ou sans atteinte ganglionnaire associée.

D. Traitement

- Pour les formes localisées associées à l'infection par *Helicobacter pylori* : l'éradication par antibiothérapie est le traitement de choix.
- Pour les formes localisées positives *H. pylori* résistantes à l'antibiothérapie ou les formes négatives pour *H. pylori*, une irradiation et/ou une chimiothérapie sont indiquées.
- Pour les formes disséminées : une chimiothérapie et/ou une immunothérapie par rituximab (anticorps anti-CD20) sont utilisées.
- Les lymphomes à grandes cellules gastriques sont traités comme les autres lymphomes à grandes cellules.

E. Surveillance

- Le suivi sera à vie, rapproché au début puis progressivement élargi.
- Il comprendra un examen clinique et une endoscopie gastrique avec biopsies et recherche de *H. pylori* tous les 3 mois la première année, puis tous les 6 mois pendant 2 ans puis tous les ans.

IV. TUMEUR ENDOCRINE

A. Anatomopathologie

- On distingue les tumeurs endocrines bien différenciées, les tumeurs endocrines bien différenciées à malignité incertaine, les carcinomes endocrines bien différenciés, les carcinomes endocrines peu différenciés en fonction :
  - de la différenciation ;
  - de la prolifération ;
  - et du nombre de mitose.
- 0 Elles se développent à partir des cellules endocrines de l'estomac de type entérochromaffine.
- Ce sont en général des tumeurs bénignes.
- Trois types ont été définis :
  - le type I : association avec une gastrite chronique auto-immune atrophique ;
  - le type II : association avec un syndrome de Zollinger-Ellison (NEM de type 1) ;
  - le type III : sporadique.

B. Diagnostic

- Le bilan morphologique minimal comporte :
  - scanographie abdomino-pelvienne ;
  - scintigraphie des récepteurs de la somatostatine (*Octréoscan*) ;
  - écho-endoscopie gastrique sauf si ne change pas la prise en charge (métastases hépatiques non résécables, tumeur invasive).
- Le bilan biologique comporte :
  - calcémie, phosphorémie, glycémie. Si hypercalcémie, doser PTH, et si PTH basse, doser PTHrp ;
  - chromogranine A sérique ;
  - gastrinémie.
- 0 Il faut rechercher une prédisposition génétique :
  - syndrome de Zollinger-Ellison :
    - le syndrome de Zollinger-Ellison (SZE) est caractérisé par une maladie ulcéreuse sévère secondaire à une hypergastrinémie induite par un gastrinome entraînant une hypersécrétion gastrique acide,
    - le SZE est sporadique (75 %) ou associé à une néoplasie endocrinienne multiple de type 1 (NEM1),
    - les manifestations les plus fréquentes sont une douleur abdominale (typiquement épigastrique), une diarrhée et des vomissements,
    - la gastrinémie à jeun (GJ) est presque toujours augmentée. Si la GJ est augmentée 10 fois ou plus et que le pH gastrique est inférieur à 2, le diagnostic est établi. Si la GJ est augmentée moins de 10 fois et que le pH est inférieur à 2, un test à la sécrétine (anormal > 120 pg/ml) et une mesure du débit acide gastrique basal (anormal > 15 mEq/h) doivent être réalisés,
    - le bilan morphologique (scanner, écho-endoscopie, *Octréoscan*) recherche un gastrinome localisé au niveau du duodénum et pancréas essentiellement ;

– NEM de type 1 :
  - la néoplasie endocrinienne multiple de type 1 (NEM1) est un syndrome héréditaire à transmission autosomique dominante, lié aux mutations d'un gène dénommé *MEN1* et situé sur le chromosome 11,
  - la présence d'un minimum de deux des signes suivants évoque la NEM1 :
    1. Hyperparathyroïdie primaire avec hyperplasie pluri-glandulaire et/ou adénome et/ou récurrence d'hyperparathyroïdie primaire opérée.
    2. Tumeurs endocrines dans le duodénum et le pancréas, fonctionnelles (gastrinome, insulinome, glucagonome, autres sécrétions rares) ou non fonctionnelles, tumeurs multisécrétantes avec ou sans signes fonctionnels ou expression hormonale immunohistochimique, tumeurs gastriques à cellules ECL (*enterochromaffin-like*).
    3. Tumeurs de l'antéhypophyse fonctionnelles (GH – acromégalie, PRL – prolactinome, ACTH – adénome corticotrope, etc.) ou non fonctionnelles ou avec profil multi-sécrétoire.
    4. Tumeurs endocrines de la corticosurrénale avec ou non hyperplasie, fonctionnelles (adénome de Conn, syndrome de Cushing) ou non fonctionnelles.
    5. Tumeurs endocrines à localisation thymique et/ou bronchique.
    6. Un apparenté au premier degré atteint d'au moins une des lésions cardinales.



C. Traitement

 **CONSENSUS**

Recommandations du thésaurus national de cancérologie digestive de la FFCD

- Dans le cadre d'une gastrite atrophique fundique ou d'un SZE/NEM 1 :
  - ≤ 1 cm : destruction ou résection endoscopique (mucosectomie si besoin) ;
  - > 1 cm ou extension au-delà de la musculeuse (écho-endoscopie) : discussion de résection chirurgicale ou endoscopique ou antrectomie (uniquement si gastrite atrophique fundique) en fonction du terrain, de l'extension des tumeurs et de leur nombre. Très exceptionnellement gastrectomie totale.
- En dehors du cadre d'une gastrite atrophique fundique ou d'un SZE/NEM 1 : chirurgie carcinologique type adénocarcinome.
- Il faut associer des traitements symptomatiques en cas de symptômes fonctionnels (inhibiteur de pompe à protons).
- Dans les formes métastatiques : une chimiothérapie peut être utilisée.

V. TUMEURS BÉNIGNES

- Ce sont essentiellement des tumeurs bénignes épithéliales.
- Elles se présentent sous la forme de polypes.
- Les polypes adénomateux ont un risque de dégénérescence.
- Les autres formes sont les polypes hyperplasiques dont le risque de dégénérescence est incertain et mal connu mais probablement faible et les polypes glandulo-kystiques qui ne dégénèrent pas.
- Seule l'analyse histologique peut confirmer la nature bénigne de la tumeur. 0

Fiche **Dernier tour**

Tumeurs de l'estomac

Les adénocarcinomes sont les tumeurs gastriques malignes les plus fréquentes. Les autres histologies sont les tumeurs stromales (GIST), les lymphomes (du MALT), les tumeurs endocrines et les métastase O.

Adénocarcinome gastrique

Épidémiologie

- En France, le cancer de l'estomac se situe au 5e rang des cancers (2e rang des cancers digestifs après le cancer colorectal), avec environ 7 000 nouveaux cas et 5 000 décès par an en 2000.
- L'âge moyen de survenue est de 70 ans avec une prédominance masculine.

Physiopathologie

- L'infection à *Helicobacter pylori* est un facteur de risque prépondérant O conduisant à une métaplasie gastrique puis une gastrite atrophique chronique.
- Les autres facteurs de risque sont les facteurs alimentaires (sel ++), les prédispositions génétiques et les lésions précancéreuses (maladie de Ménétrier, maladie de Biermer).

Signes cliniques

- Très variables et peu spécifiques.
- Une douleur ulcéreuse typique ou atypique doit faire penser au diagnostic O.
- Hémorragie digestive chronique responsable d'une anémie par carence martiale.
- Obstruction tumorale (dysphagie, vomissements).
- Révélation par une métastase hépatique ou ganglionnaire.
- L'examen peut être normal ou retrouver une masse épigastrique dure.

Examens complémentaires

- Le diagnostic est affirmé par l'examen anatomopathologique O.
- L'endoscopie œsogastroduodénale est indispensable O.
- Elle permet l'examen macroscopique (tumeur ulcéro-bourgeonnante, dure sous la pince), d'en préciser la taille, sa localisation et réaliser au moins dix biopsies profondes sur les quatre quadrants O.
- Le scanner thoraco-abdomino-pelvien permet de réaliser le bilan de résécabilité et le bilan d'extension.
- L'écho-endoscopie est utile dans les formes superficielles et dans les linites gastriques.
- Un TOGD (transit œsogastroduodénal) est réalisé avant le geste chirurgical ou en cas de pose d'endoprothèse.
- Le TEP-TDM n'a pas d'indication.
- La laparoscopie est réalisée en cas de résécabilité douteuse sur la TDM.
- Les marqueurs tumoraux n'ont de valeur que si positifs pour suivre l'évolution : ils n'ont pas de valeur diagnostique O.

Traitement curatif

Il repose sur la chirurgie encadrée par une chimiothérapie périopératoire.

Prévention et dépistage

- Il n'y a pas de dépistage de masse dans les pays occidentaux.
- Une fibroscopie œsogastroduodénale doit être réalisée dans les populations à risque (maladie de Ménétrier, gastrectomie partielle).
- Une éradication de *H. pylori* doit être réalisée en cas de lymphome gastrique et en cas d'antécédent personnel ou familial d'adénocarcinome gastrique.

Fiche Dernier tour

Sarcomes : essentiellement les GIST

- L'endoscopie gastrique et le scanner sont indispensables.
- L'histologie retrouve une tumeur conjonctive exprimant le CD117 (95 %), le CD34 (60 %) avec mutations du gène *KIT* ou plus rarement *PDGFR*.

Tumeurs hématologiques : lymphome du MALT

- Fréquence de l'association avec *Helicobacter pylori*.
- Une infiltration des follicules lymphoïdes par des cellules lymphoïdes tumorales de type centrocytique avec un immunophénotypage compatible avec celui des cellules B de la zone marginales : CD20$^+$, CD79a$^+$, CD10$^-$, CD5$^-$, BCL2$^+$.

Tumeurs endocrines

- Elles se développent à partir des cellules endocrines de l'estomac de type entérochromaffine O.
- Elles sont le plus souvent bénignes, petites et non sécrétantes.

Métastases

Ce sont essentiellement les métastases des cancers du sein de type lobulaire ou les cancers bronchiques.

Tumeurs bénignes

- Ce sont les polypes.
- Les adénomes ont un risque de dégénérescence maligne.

ITEM 151

Tumeurs du foie, primitives et secondaires

	Tour 1	Tour 2	Tour 3	Dernier tour
Date				

OBJECTIF

- Diagnostiquer une tumeur du foie primitive et secondaire.

LIENS TRANSVERSAUX

- **ITEM 5** Indications et stratégies d'utilisation des principaux examens d'imagerie.
- **ITEM 127** Transplantation d'organes : aspects épidémiologiques et immunologiques ; principes de traitement et surveillance ; complications et pronostic ; aspects éthiques et légaux.
- **ITEM 139** Facteurs de risque, prévention et dépistage des cancers.
- **ITEM 140** Diagnostic des cancers : signes d'appel et investigations paracliniques ; stadification ; pronostic.
- **ITEM 141** Traitement des cancers : chirurgie, radiothérapie, chimiothérapie, hormonothérapie. La décision thérapeutique multidisciplinaire et l'information du malade.
- **ITEM 148** Tumeurs du côlon et du rectum.
- **ITEM 195** Douleurs abdominales et lombaires aiguës chez l'enfant et chez l'adulte.
- **ITEM 223** Angiomes.
- **ITEM 228** Cirrhose et complications.
- **ITEM 318** Hépatomégalie et masse abdominale.
- **ITEM 320** Ictère.

CONSENSUS



- Recommandations nationales résumées dans le thésaurus national de cancérologie digestive de la FFCD, 2007. http://www.snfge.asso.fr/01-bibliotheque/0g-thesaurus-cancerologie/publication5/sommaire-thesaurus.asp#1218
- *American Association for the Study of Liver Disease* (AASLD) : management of hepatocellular carcinoma. *Hepatology*, 2005 ; *42*.
- Recommandations européennes. www.esmo.org

POUR COMPRENDRE...

- Les tumeurs du foie (*fig. 151-1*) peuvent être :
  - bénignes ou malignes :
    - bénignes : angiome, hyperplasie nodulaire focale, adénome et kyste biliaire. Elles sont en général découvertes fortuitement sur un examen d'imagerie et elles sont le plus souvent asymptomatiques et sans retentissement sur la fonction hépatique,
    - malignes : carcinome hépatocellulaire (CHC), cholangiocarcinome et métastases ;
  - primitives : elles se développent à partir des différents tissus composant le foie :
    - tumeurs hépatocytaires : le CHC, l'adénome à risque de dégénérescence maligne, l'hyperplasie nodulaire focale, le macronodule de régénération,
    - tumeurs d'origine biliaire : le cholangiocarcinome et kyste biliaire,
    - tumeurs mésenchymateuses ; sarcome,
    - tumeurs vasculaires : hémangiome, angiosarcome,
    - tumeurs hématologiques ;
  - secondaires (métastases) : ce sont les tumeurs malignes hépatiques les plus fréquentes.
- Les modes de découverte sont essentiellement fortuits sur un examen d'imagerie, une découverte dans le cadre du suivi d'un patient atteint de cirrhose ou d'une pathologie maligne ou dans le cadre de symptômes (douleur abdominale, ictère).
- Il faut dans un premier temps écarter une lésion non tumorale (kyste hydatique et abcès) puis caractériser la lésion au moyen du bilan d'imagerie.
- L'échographie-Doppler au mieux avec injection de produit de contraste est l'examen de première intention.
- L'imagerie par résonance magnétique sans et avec injection de produit de contraste avec séquence pondérée en T1 et T2 permet de mieux caractériser les tumeurs hépatiques.
- Le scanner sans et avec injection de produit de contraste est moins performant que l'IRM pour caractériser les tumeurs hépatiques mais plus accessible.

I. TUMEURS DU FOIE PRIMITIVES

A. Classification anatomopathologique ITEM 138

O
- Le carcinome hépatocellulaire, ou hépatocarcinome, est la forme la plus fréquente des tumeurs primitives malignes du foie :
  - il représente 80 % des tumeurs primitives du foie, développé aux dépens d'hépatocytes, sur un foie cirrhotique ;
  - au niveau macroscopique : le CHC apparaît comme une tumeur nodulaire avec parfois des nodules satellites avec des remaniements nécrotiques et hémorragiques. Parfois, il peut être diffus et multifocal ;
  - au niveau microscopique : le CHC présente un réseau réticulinique fragmenté, des travées hépatocytaires larges et une capillarisation des sinusoïdes intratumoraux témoins d'une **néoangiogenèse tumorale** ;

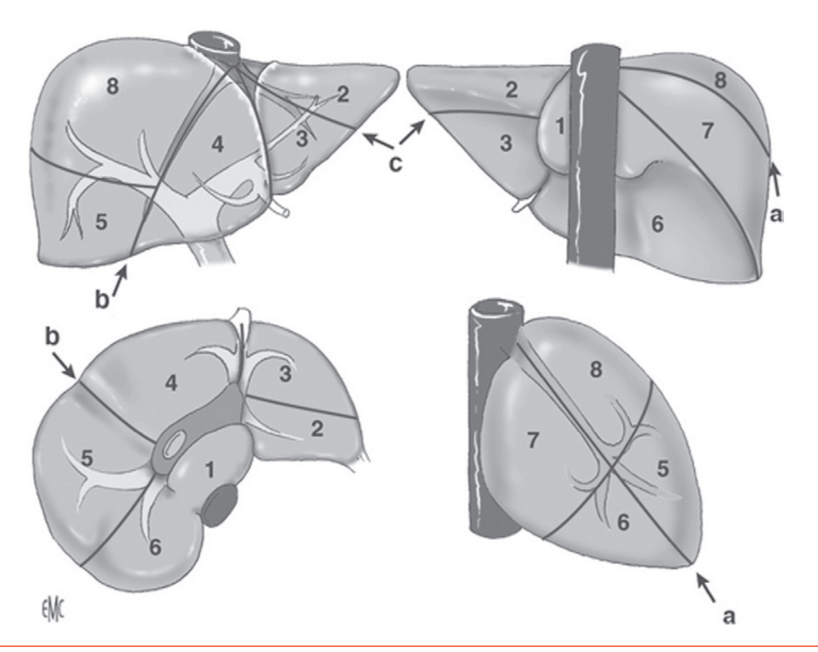


Fig. 151-1. Emplacement respectif des 8 segments du foie. Les flèches marquent l'emplacement des trois scissures à la surface du foie. a : scissure porte droite. b : scissure porte principale. c : scissure porte gauche.
Source : D. Castaing, L.-A. Veilhan. Anatomie du foie et des voies biliaires. *Encyclopédie Médico-Chirurgicale.* Hépatologie. 7-001-A-010. Elsevier Masson, Paris, 2008.

– au niveau immunohistochimique : il s'agit fréquemment d'une tumeur CK7$^-$, CK20$^-$. L'AFP (alphafœtoprotéine) est positive dans 30 % des cas. Les marqueurs endothéliaux (CD31 et CD34) sont exprimés ;

– il existe une forme particulière de CHC : le CHC fibrolamellaire plus fréquent chez les enfants et les adultes jeunes, développé essentiellement sur foie non cirrhotique et de meilleur pronostic.

■ Les autres tumeurs primitives (*tableau 151-I*) sont :

– cholangiocarcinome (15 % des cas), développé aux dépens des cellules des voies biliaires intrahépatiques. Non lié à la cirrhose ;

– hépatocholangiocarcinome (5 % des cas), tumeur mixte ;

– hépatoblastome, tumeur pédiatrique ;

– hémangio-endothéliome épithélioïde, tumeur de faible malignité développée aux dépens des cellules endothéliales des vaisseaux sanguins ;

– angiosarcome primitif du foie.

Tableau 151-I. Classification des tumeurs primitives du foie

	Hépatocytes	Voies biliaires	Cellules endothéliales
Tumeur bénigne	Adénome Hyperplasie nodulaire focale	Kyste biliaire Cystadénome biliaire	Hémangiome
Tumeur maligne	Carcinome hépatocellulaire Carcinome fibrolamellaire	Cholangiocarcinome Cystadénocarcinome	Hémangio-endothéliome épithélioïde Angiosarcome

B. Carcinome hépatocellulaire (CHC)

1. Épidémiologie ITEM 138

■ Tumeur primitive maligne du foie la plus fréquente.

- Près de 6 500 nouveaux cas estimés en 2005 en France, dont 80 % survenant chez l'homme.
- Il représente 2,0 % de l'ensemble des cancers incidents, et se situe, par sa fréquence, au 8e rang chez l'homme et au 19e rang chez la femme.
- Les taux d'incidence standardisés sont de 10 cas /100 000 chez l'homme et de 2 cas/100 000 chez la femme. Le sex-ratio est de 5,2 en faveur de l'homme.
- **Forte augmentation d'incidence** depuis 20 ans en raison principalement de l'augmentation de l'incidence de la cirrhose due au virus de l'hépatite C.
- Très fréquent en zone d'endémie du VHB (Chine, Asie du Sud-Est et Afrique).

O Le carcinome hépatocellulaire (CHC) se développe habituellement sur une cirrhose, plus rarement sur une hépatopathie chronique non cirrhotique, exceptionnellement sur un foie sain.

2. Physiopathologie ITEM 139

- O L'étiologie la plus fréquente est la cirrhose hépatique d'origine alcoolique en France ou virale en Afrique et en Asie du Sud-Est.

Les trois étiologies les plus fréquentes de CHC ITEM 228

- Cirrhose post-VHB : elle se complique de CHC dans 20 % des cas.
- Cirrhose post-VHC : elle se complique de CHC dans 30 % à 40 % des cas.
- Cirrhose alcoolique : elle se complique de CHC dans 15 % des cas.

- Les autres causes peuvent être :
  - les cirrhose post-surpoids (NASH syndrome ou stéatose hépatique non alcoolique) ;
  - l'hémochromatose : elle se complique de CHC dans 10 % à 20 % des cas ;
  - les autres causes de cirrhose (maladie de Wilson, cirrhose biliaire primitive) ne se compliquent que rarement de CHC.
- Le CHC sur foie sain peut être lié à des toxines alimentaires comme l'aflatoxine (farines, arachides) ou la lutéoskyrine (riz) ou à la transformation d'un adénome.
- Le CHC se développe après transformation maligne de macronodules de régénération avec dysplasie puis carcinome.
- L'évolution est en général relativement lente.
- La dissémination de l'hépatocarcinome se fait essentiellement en intrahépatique, *via* les vaisseaux, ce qui explique la fréquence des récidives locales et la multifocalité.
- **Ses complications sont multiples** :
  - locales : rupture, hémorragie, infection ;
  - à distance : métastases osseuses et pulmonaires ;
  - générales : aggravation de l'insuffisance hépatocellulaire.

3. Diagnostic ITEM 140

- Circonstance de découverte :
  - altération de l'état général : asthénie, anorexie, amaigrissement, fièvre persistante ;

– signes régionaux : douleur de l'hypocondre droit, apparition d'un ictère ou de signes en faveur d'une hypertension portale (circulation veineuse collatérale, splénomégalie) ITEM 195 ;
– signes en rapport avec des métastases : douleurs osseuses, dyspnée ;
– signes en rapport avec une complication du CHC ou de la cirrhose associée : ascite, hémorragie digestive ITEM 228 ;
– décompensation de la cirrhose : encéphalopathie, décompensation œdémato-ascitique ;
– découverte dans le cadre d'une surveillance d'une cirrhose : apparition d'un nodule du foie, élévation de l'alphafœtoprotéine.

■ Examen clinique :
– évaluation de l'état général : *performance status*, perte de poids, fièvre ;
– recherche d'un surpoids (stéatose hépatique non alcoolique), consommation d'alcool ;
– recherche d'une hépatomégalie, d'un ictère, d'une ascite ITEMS 138 et 320 ;
– recherche de signes d'hypertension portale (circulation veineuse collatérale, splénomégalie) ;
– recherche de signes d'insuffisance hépatocellulaire (ictère, œdèmes par hypoalbuminémie, érythrose palmaire, angiomes stellaires, l'hippocratisme digital et les ongles blancs, striés, sans lunule) ;
– recherche de signes en faveur de métastases : douleur osseuse provoquée, recherche d'un épanchement pleural, palpation des aires ganglionnaires.

■ Examens biologiques :
– recherche d'une perturbation du bilan hépatique : il peut être normal ou montrer une cholestase (élévation des γ-GT et des PAL) ictérique ou anictérique ;
– recherche de stigmates d'insuffisance hépatocellulaire : chute du TP contrastant avec une élévation fréquente du facteur V, hypoalbuminémie, élévation des transaminases (ASAT/ALAT) ;
– recherche d'un syndrome inflammatoire : élévation de la vitesse de sédimentation et de la CRP, hyper-β_2-globulinémie) ;
– recherche de syndrome paranéoplasique souvent associé : polyglobulie secondaire par sécrétion paranéoplasique d'érythropoïétine, hypercalcémie, hypoglycémie ;
– recherche d'une étiologie de la cirrhose si celle-ci n'est pas connue : sérologie VHB, VHC, ferritine, cuprémie, auto-anticorps ;
– classification de la cirrhose : score de Child-Pugh et score anatomopathologique (score de Knodell ou Métavir en cas d'hépatite C) ;
– l'alphafœtoprotéine (AFP) est élevée dans 80 % des cas :
  - elle est spécifique lorsque le taux est supérieur à 200 ng/ml chez un patient cirrhotique avec nodule hépatique (valeur prédictive positive proche de 100 %),
  - elle peut être augmentée en cas de tumeur germinale non séminomateuse ou dans de nombreuses hépatopathies non tumorales,
  - elle est cependant peu sensible,

- le seuil de 20 ng/ml est retenu comme valeur de dépistage,
- elle a un intérêt dans la surveillance d'un CHC traité avec AFP élevée initialement.

■ Examens radiologiques ITEM 5 :

O
– le CHC peut être nodulaire, infiltrant, mixte ou diffus ;
– il est parfois le siège de calcifications et/ou de remaniement nécrotiques ;
– c'est une tumeur hypervasculaire au temps artériel avec lavage au temps portal ;

– l'échographie abdominale :
- réalisée en première intention : elle retrouve un ou plusieurs nodules hypoéchogène(s), hétérogènes (*fig. 151-2*),
- recherche d'un envahissement des branches portales ou des veines sus-hépatiques,
- recherche des adénopathies locorégionales ou de l'ascite,
- montre parfois (10 % des cas) une forme infiltrante du CHC ;

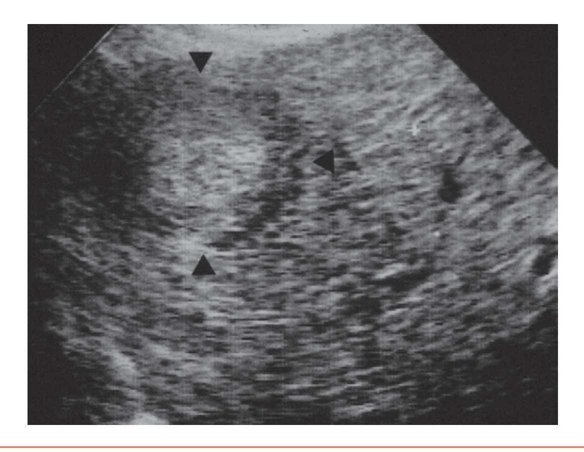
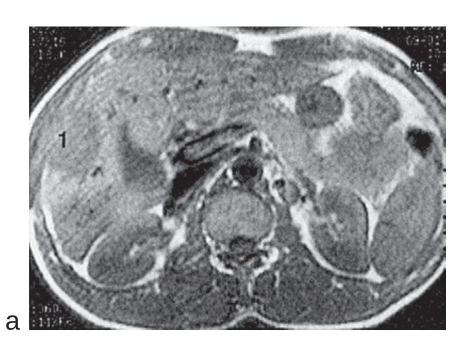


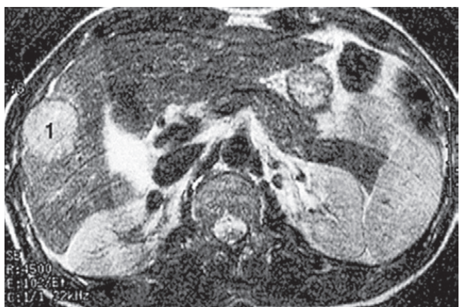
Fig. 151-2. Nodule hypoéchogène du foie.
Source : *Radiodiagnostic*, par J.-M. Tubiana *et al.* Collection *Abrégés Connaissances et pratique*, Masson, Paris, 2004.

– scanner hélicoïdal avec triple acquisition artérielle, parenchymateuse et portale :
- avant injection : le CHC apparaît comme une tumeur hypo- ou isodense,
- O après injection : le signe le plus évocateur de CHC est l'existence d'un nodule hypervascularisé au temps artériel précoce avec lavage tardif (*wash-out*) au temps portal,
- O chez un malade atteint de cirrhose, une lésion focale hypervascularisée mesurant plus de 2 cm de diamètre correspond presque toujours à un CHC,
- le scanner de permet également de caractériser le nodule : nombre, morphologie, taille,
- il recherche également une thrombose et/ou un envahissement des branches portales ou des veines sus-hépatiques ;
- il recherche des adénopathies locorégionales, de l'ascite ;
- il évalue le foie non tumoral : dysmorphie hépatique, nodules de cirrhose ;

– **imagerie par résonance magnétique du foie** (*fig. 151-3*) **avec injection de gadolinium :**
- l'IRM semble avoir des performances un peu supérieures au scanner pour la détection et la caractérisation des nodules permettant notamment de distinguer nodule de régénération et nodule cancéreux,
- l'IRM est utile lorsque le scanner n'apporte pas les éléments nécessaires au diagnostic,
- elle montre un nodule en hyposignal en T1 (dans 50 % des cas) et un hypersignal modéré en T2 (dans 80 % des cas),
- une obstruction veineuse est un signe hautement évocateur de CHC.



a



b

Fig. 151-3. IRM hépatique. Séquence T1 (a) et séquence T2 (b).
Source : *IRM*, par D. Doyon *et al.* Masson, Paris, 2004.

Diagnostic positif : les arguments en faveur d'un CHC sont :
- **cliniques** : âge > 55 ans, sexe masculin, cirrhose évoluée;
- **radiologiques** : l'augmentation de la taille d'un nodule surveillée, nodule hypervascularisé au temps artériel précoce avec lavage tardif (*wash-out*) au temps portal, présence d'une thrombose tumorale;
- **biologiques** : élévation récente de l'AFP en l'absence d'augmentation des transaminases.



- Le diagnostic de CHC est posé dans deux situations différentes :
  – **soit par des critères radiologiques précis** (d'après les recommandations 2005 de l'*American Association for the Study of Liver Diseases*, AASLD) en cas de découverte d'un nodule chez un malade atteint de cirrhose,
  – **soit par ponction-biopsie tumorale qui n'est donc pas systématique** :
    - elle est indiquée que lorsque le diagnostic de CHC n'est pas évident après évaluation clinique, biologique et morphologique, en particulier lorsque les critères radiologiques ne sont pas remplis,
    - son indication doit être posée au cours d'une réunion de concertation pluridisciplinaire en raison du risque de dissémination tumorale sur le trajet de ponction;
    - les prélèvements biopsiques doivent être lus par des pathologistes experts.

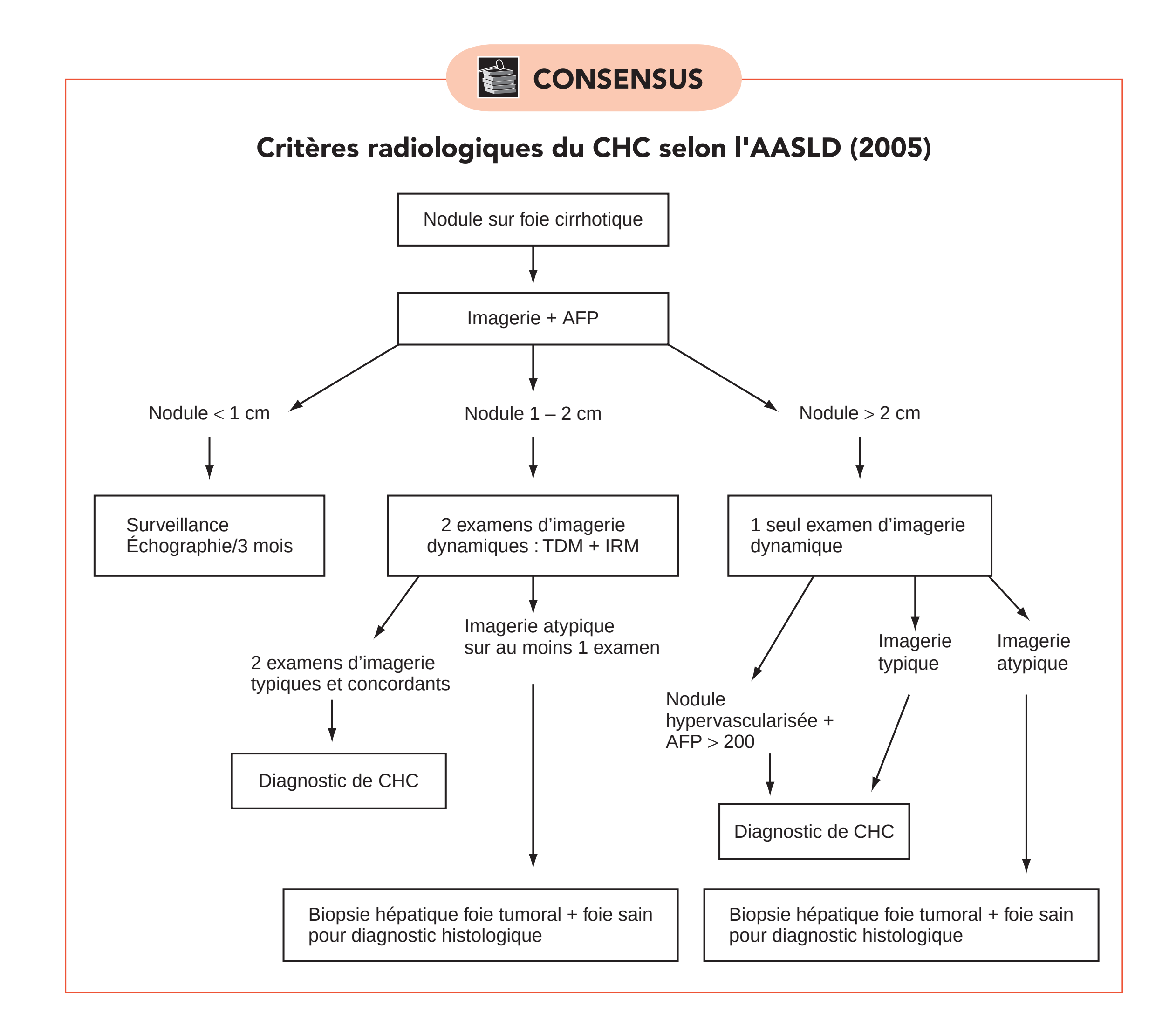
4. Bilan d'extension et préthérapeutique

Une ponction-biopsie du foie sain doit être réalisée pour affirmer le diagnostic de cirrhose sous-jacente si celle-ci n'est pas connue.

■ Scanner thoracique : à la recherche de métastases pulmonaires.

■ Scanner cérébral et scintigraphie osseuse : à effectuer seulement en cas de point d'appel.

O ■ Recherche de cancers épidémiologiquement liés : fibroscopie bronchique (recherche de cancers pulmonaires et des voies aériennes supérieures, fibroscopie œsogastroduodenale si non fait dans le cadre du diagnostic du CHC), qui permet également de rechercher des varices œsophagiennes.



■ Bilan de dénutrition : albumine, préalbumine, perte de poids.

■ Bilan préopératoire : en cas de résection chirurgicale ou de transplantation avec consultation anesthésique et cardiologiques (ECG, échographie cardiaque, gazométrie, EFR).

■ En cas de traitement par sorafenib :
- bilan cardiologique : en raison des effets cardiovasculaires fréquemment associés avec le sorafenib (recherche d'une hypertension artérielle, d'une insuffisance cardiaque, d'une coronaropathie) ;
- bilan rénal : recherche d'une protéinurie/hématurie (bandelette urinaire) ou d'une insuffisance rénale préexistante (clairance de la créatinine, protéinurie des 24 heures).

5. Pronostic

Il dépend :

- des facteurs histo-pronostiques du CHC :
  - la taille de la tumeur ;
  - le caractère plurifocal ;
  - l'extension tumorale endovasculaire ;
  - l'existence de métastases ganglionnaires ou viscérales ;
  - le caractère complet de l'exérèse si elle a eu lieu ;
  - la présence d'une fibrose portale extensive ou d'une cirrhose ;
  - le degré de différenciation histologique ;
- de la sévérité de la cirrhose sous-jacente évaluée par le score de Child-Pugh ;
- de l'état général.



6. Stratégie thérapeutique et traitement (*fig. 151-4*)

CONSENSUS

Recommandations du thésaurus national de cancérologie digestive

- La stratégie thérapeutique prendra en compte :
  - la probabilité du diagnostic du CHC et les caractéristiques du CHC (morphologie, nombre, taille, envahissement vasculaire ?) ;
  - l'extension jugée sur le bilan d'extension ;
  - l'état du foie non tumoral : existence d'une cirrhose et si oui, gravité de celle-ci (la gravité de l'hypertension portale et de l'insuffisance hépatique associées) ;
  - les comorbidités et surtout l'état général (*performance status*), les facteurs de gravité (une extension tumorale endovasculaire locale, le caractère infiltrant de la tumeur, AFP > 1 000 µg/l, ou une évolutivité rapide jugée sur l'imagerie et/ou l'AFP).
- Décidée en réunion de concertation pluridisciplinaire. 
- Avec information du patient dans le cadre du dispositif d'annonce et remise du programme personnalisé de soins.
- On distingue :
  - les méthodes pour un objectif curatif :
    - transplantation hépatique ITEM 127,
    - résection chirurgicale par hépatectomie partielle ou tumorectomie,
    - destruction percutanée (radiofréquence) ;
  - et les méthodes pour un traitement palliatif :
    - chimio-embolisation,
    - sorafenib,
    - traitement symptomatique.
- Le CHC est à considérer comme chimiorésistant.

a) En cas de CHC non métastatique sur foie cirrhotique :

- Child A :
  - CHC < 5 cm ou 2-3 nodules < 3 cm (critères de Milan) :
    - transplantation hépatique recommandée en l'absence de contre-indication (thrombose du tronc ou d'une branche lobaire du système porte) : elle traite le CHC et sa cause,

        - la survie est de 70 % à 5 ans ;
        - si le patient n'est pas transplantable : résection chirurgicale : si un seul nodule tumoral, une bilirubinémie normale, des ALAT < 2N, et pas de signe d'hypertension portale. Destruction percutanée par alcoolisation ou mieux par radiofréquence : si la tumeur mesure moins de 5 cm de diamètre, accessible à la ponction sous échographie ou scanner, profonde et à distance du hile et des grosses voies biliaires et en l'absence d'ascite importante,
    - en cas de CHC de taille plus importante (> 5 cm, nodules > 3) :
        - chimio-embolisation lipiodolée à privilégier,
        - cette technique consiste à injecter dans le territoire artériel de la tumeur du lipiodol contenant de la chimiothérapie (sels de platine, anthracyclines) suivie d'une embolisation de ce territoire,
        - la chimio-embolisation est contre-indiquée en cas d'extension portale ou de cholestase majeure.
- ■ Child B ou C :
    - CHC < 5 cm ou 2-3 nodules < 3 cm :
        - transplantation hépatique pour cirrhose grave, à discuter avec un centre de référence,
        - si contre-indication : destruction percutanée pour les malades de la classe B de Child-Pugh n'ayant pas d'ascite ;
    - en cas de CHC de taille plus importante : traitement symptomatique.

b) En cas de CHC non métastatique sur foie sain

- ■ Résection chirurgicale après examen histologique du foie non tumoral.
- ■ Si la résection n'est pas possible, la chimio-embolisation et la destruction percutanée peuvent être envisagées.

c) En cas de CHC métastatique

- ■ Si le patient est en bon état général (avec score de Child A) : sorafenib :
    - le sorafenib est un inhibiteur oral de plusieurs tyrosines kinases ciblant en particulier les récepteurs VEGFR2, VEGFR3 et PDGFR impliqués dans l'angiogenèse tumorale ;
    - le sorafenib permet d'augmenter la survie globale des patients atteints d'un CHC métastatique (Child A) mais d'ampleur très modeste ;
    - l'indication à retenir est donc le traitement palliatif du CHC multinodulaire ne relevant pas d'une chimio-embolisation, chez les malades en état général conservé (OMS 0 à 2) et Child-Pugh A ;
    - les effets secondaires sont une hypertension artérielle, une protéinurie, un rash cutané, un syndrome main-pied (érythème douloureux de la paume et des plantes).
- ■ Sinon : traitement symptomatique : traitement des douleurs, ponction d'ascite itérative, traitement de la dépression associée, traitement de la dénutrition.

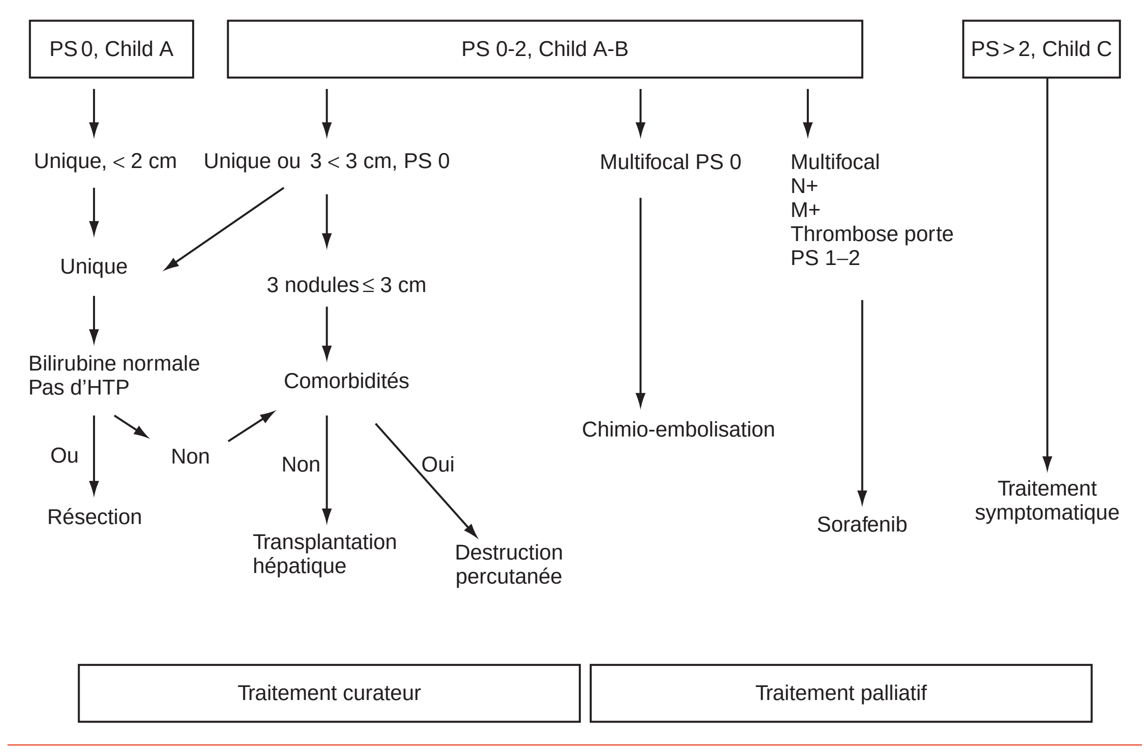


Fig. 151-4. Prise en charge thérapeutique du carcinome hépatocellulaire.

7. Prévention ITEM 139

- Primaire :
  - vaccination contre l'hépatite B ;
  - dépistage de prévention de la transmission de l'hépatite C ;
  - lutte contre l'alcoolisme.
- Secondaire (dépistage) :
  - dosage de l'AFP tous les 6 mois (seuil retenu : 20 ng/ml) ;
  - écho-Doppler hépatique tous les 6 mois ;
  - chez tous les patients cirrhotiques et les porteurs d'une hépatite chronique.

II. AUTRES TUMEURS PRIMITIVES HÉPATOCYTAIRES DU FOIE

A. Adénome du foie

1. Épidémiologie

- Tumeur bénigne rare rencontrée essentiellement chez la femme jeune.
- Facteurs de risque : prise de contraceptifs oraux fortement dosés en œstrogènes, diabète.
- Il peut se transformer en CHC.

2. Anatomopathologie

- Nodule bien limité jaunâtre.
- Architecture trabéculée avec réseau réticulinique bien conservé.

3. Diagnostic

- Clinique : découverte fortuite car le plus souvent asymptomatique, parfois révélé par des pesanteurs abdominales ou une complication hémorragique.

- Biologique : le bilan hépatique est normal. L'AFP est normale.
- Radiologique :
  – l'échographie retrouve un nodule bien limité, arrondi et unique hétérogène, d'échostructure variable en fonction de sa composition et non spécifique ;
  – le scanner montre une image iso- ou hypodense sans cicatrice centrale avec prise de contraste souvent hétérogène ;
  – l'IRM permet de mieux préciser la lésion : l'adénome est en général isointense en T1 ; sur la séquence T2, il est général en hypersignal hétérogène (*fig. 151-5*). Le rehaussement est variable après injection de gadolinium ;
  – le diagnostic doit être confirmé par un examen histologique d'un prélèvement cytologique guidé par échographie.

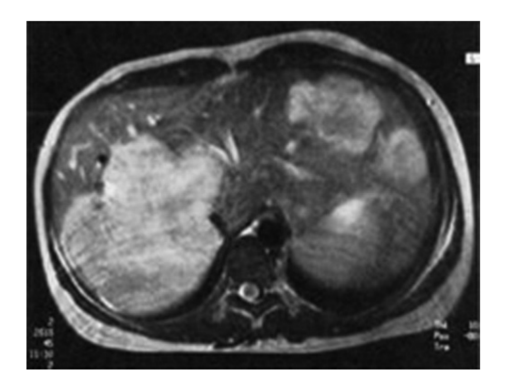


Fig. 151-5. IRM en séquence pondérée T2 retrouvant trois adénomes hépatiques hyperintenses par rapport au parenchyme normal.
Source : D. Mathieu *et al.* Tumeurs hépatiques bénignes. *Encyclopédie Médico-Chirurgicale*. Hépatologie. 7-039-A-010. Elsevier, Paris, 1993.

B. Hyperplasie nodulaire focale (HNF)

1. Épidémiologie

- Rencontrée chez la femme jeune non associée à la prise d'œstroprogestatif.
- Tumeur bénigne rare.
- Tumeur hépatocytaire bénigne la plus fréquente, en général unique.
- Elle ne se transforme pas en CHC.

2. Anatomopathologie

- Nodule bien limité (*fig. 151-6*) jaune avec cicatrice fibreuse centrale.

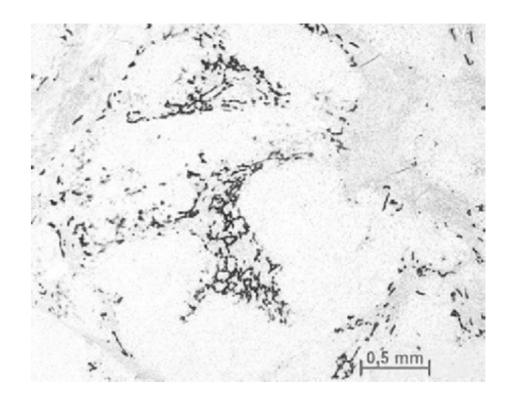


Fig. 151-6. Hyperplasie nodulaire focale : nodules entourées de bandes de fibrose.
Source : C. Laurent *et al.* Hyperplasie nodulaire focale. *Encyclopédie Médico-Chirurgicale*. Hépatologie. 7-034-D-012. Elsevier, Paris, 2004.

■ Tumeur hépatocytaire à l'architecture trabéculée et dissociée par des travées fibreuses épaisses. Présence d'un infiltrat inflammatoire important.

3. Diagnostic

■ Clinique : le plus souvent asymptomatique.

■ Biologique : le bilan hépatique est normal. L'AFP est normale.

■ Radiologique : l'échographie montre une tumeur isoéchogène (parfois hypo- ou hyperéchogène) avec signal intra-artériel central.

■ Au scanner, on retrouve une tumeur isodense avec prise de contraste précoce et intense au temps précoce puis hypo- ou isodense à la phase portale.

■ Une cicatrice centrale est évocatrice d'HNF mais peut être rencontrée parfois dans le CHC en particulier fibrolamellaire.

■ L'IRM est l'examen le plus spécifique : masse isointense en T1 et isointense en T2 avec cicatrice centrale en hyperT2. Après injection de gadolinium, prise de contraste intense, précoce et homogène (*fig. 151-7*).

■ En l'absence de cicatrice centrale sur les examens d'imagerie, une vérification histologique doit être réalisée.

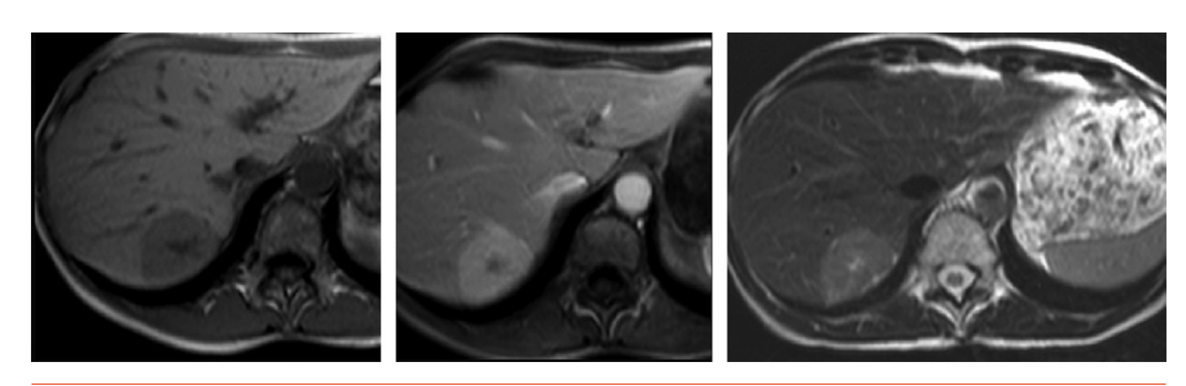


Fig. 151-7. Hyperplasie nodulaire du foie.
Source : *Radiodiagnostic*, par J.-M. Tubiana *et al.* Collection *Abrégés Connaissances et pratique*, Masson, Paris, 2004.

III. TUMEURS BILIAIRES

A. Kyste biliaire

1. Épidémiologie

■ C'est une tumeur bénigne très fréquente.

■ Ils sont le plus souvent multiples.

■ Il s'inscrit parfois dans le cadre d'une polykystose hépatorénale associant kystes rénaux et biliaires.

■ Ce sont des tumeurs biliaires intrahépatiques ne communiquant pas avec les voies biliaires.

■ Le kyste biliaire ne se transforme pas en CHC et les complications mécaniques sont exceptionnelles (hémorragie intrakystique, rupture, compression de voisinage).

2. Diagnostic

■ Elle est découverte de façon fortuite lors d'une échographie.

■ À l'échographie : il s'agit d'une tumeur anéchogène avec renforcement postérieur, sans paroi (ou parois fines) et sans végétation.



Fig. 151-8. Scanner hépatique montrant un volumineux kyste biliaire.
Source : T. Abita *et al.* Kystes biliaires. *Encyclopédie Médico-Chirurgicale*. Hépatologie. 7-039-A-16. Elsevier, Paris, 2005.

- Au scanner (*fig. 151-8*) : il s'agit d'une lésion arrondie, liquidienne sans prise de contraste.
- À l'IRM : il s'agit d'une lésion hypointense en T1 et hyperintense en T2.

B. Cholangiocarcinome intrahépatique (15 % des cholangiocarcinomes)

1. Épidémiologie

- Prédominance masculine, âge moyen au diagnostic : 65 ans, 10 % des tumeurs primitives du foie.
- Facteurs de risque : cholangite sclérosante primitive et maladie de Caroli (dilatation congénitale des voies biliaires). La cirrhose n'est pas un facteur de risque.
- Les cholangiocarcinomes peuvent être :
  - intrahépatiques (ou « périphériques » : en amont des canaux hépatiques droit et gauche et tumeurs péri-hilaires n'obstruant qu'un canal hépatique) : 15 % des cas de cholangiocarcinomes ;
  - péri-hilaires (tumeurs de Klatskin) : environ 60 % des cas de cholangiocarcinomes ;
  - extrahépatiques : environ 25 % des cas de cholangiocarcinomes.

2. Anatomopathologie

- Développée à partir des cellules épithéliales des voies biliaires intrahépatiques.
- Architecture tubulée et trabéculée.
- À l'immunohistochimie : CK7+, CK20 + ou -.

3. Diagnostic

- Clinique : douleurs de l'hypocondre droit, masse abdominale, ictère ou ascite, hépatomégalie.
- Biologique : cholestase hépatique, l'AFP est normale mais l'ACE est souvent élevée.
- Radiologique :
  - l'échographie montre une masse tumorale le plus souvent hypoéchogène et aussi une dilatation des voies biliaires intrahépatiques ;
  - le scanner montre une masse hypodense, se rehaussant faiblement après injection de produit de contraste. Il peut également montrer une dilatation des voies biliaires intrahépatiques ou une atrophie segmentaire ;
  - l'IRM hépatique est l'examen de choix.

4. Traitement

- Le traitement est chirurgical : exérèse la plus complète possible, seul traitement curatif.
- La résécabilité dépend du site (résecabilité faible des localisations intrahépatiques).
- Le drainage biliaire est primordial par prothèse ou déviation biliaire chirurgicale.

IV. TUMEURS VASCULAIRES

A. Hémangiome ITEM 223

1. Épidémiologie

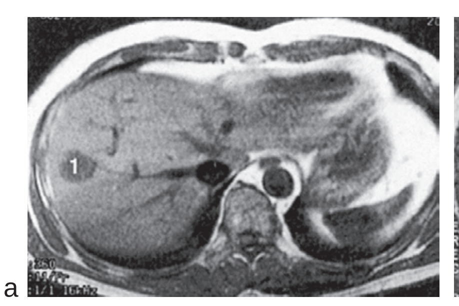
- Tumeur bénigne rare.
- Tumeur bénigne hépatique la plus fréquente.
- Prédominance féminine.

2. Anatomopathologie

- Tumeur nodulaire rougeâtre.
- Il est formé de cavités vasculaires bordées de cellules endothéliales.

3. Diagnostic

- Clinique : asymptomatique ou découverte à l'occasion d'une complication (rupture dans le péritoine, thrombose).
- Biologique : le bilan hépatique et l'AFP sont normaux.
- Radiologique :
  – l'échographie montre une zone arrondie, hyperéchogène bien limitée, sous capsulaire, avec renforcement postérieur ;
  – le scanner montre une zone hypodense qui s'opacifie de la périphérie vers le centre après injection de prise de contraste, avec prise de contraste en mottes périphériques ;
  – à l'IRM ; ce sont des masses hypo-intenses en T1 et hypersignal en T2 avec prise de contraste en mottes périphériques (*fig. 151-9*).

a




b

Fig. 151-9. IRM hépatique. Hémangiome du dôme hépatique (1), en hyposignal en séquence T1 (a) et en hypersignal en séquence T2 (b).
Source : *IRM*, par D. Doyon *et al.* Masson, Paris, 2004.

B. Hémangio-endothéliome épithélioïde

1. Épidémiologie

- Tumeur maligne rare.
- Touche surtout les adultes jeunes avec une légère prédominance féminine.
- Pas de facteur étiologique retrouvé.
- L'évolution (lente) se fait par extension tumorale intrahépatique, envahissement ganglionnaire et dissémination métastatique (os et poumon).
- Une tumeur hépatique volumineuse, calcifiée, peu vascularisée chez un adulte jeune doit faire évoquer le diagnostic d'hémangio-endothéliome épithélioïde.

2. Anatomopathologie

- Elle se développe à partir des cellules endothéliales du sinusoïde hépatique, mais qui a un aspect histologique différent de celui de l'angiosarcome : les cellules endothéliales malignes ressemblent à des cellules épithéliales, d'où le terme épithélioïde.
- À l'immunohistochimie : $CD34^{+}$, $CD31^{+}$.

3. Diagnostic

- Clinique : le plus souvent en bon état général avec des douleurs de l'hypocondre droit, ictère ou asymptomatique.
- Biologique : perturbation non spécifique du bilan hépatique. L'AFP est normale.
- Radiologique :
  - à l'échographie, on retrouve des nodules multiples d'échogénicité variée ;
  - le scanner montre des nodules hypodenses de taille variable avec parfois des calcifications intratumorales. Après injection, on constate un rehaussement périphérique souvent peu intense des lésions.

C. Angiosarcome

1. Épidémiologie

- Survient chez des personnes âgées de 50 à 70 ans, 3 fois plus fréquemment chez l'homme que chez la femme.
- L'angiosarcome est souvent la conséquence d'une exposition prolongée à un carcinogène : *Thorotrast*, dérivés de l'arsenic, sulfate de cuivre, polymère de chlorure de vinyle.
- L'évolution de l'angiosarcome hépatique est rapidement fatale soit par hémopéritoine, par carcinose péritonéale ou par métastases pulmonaires.

2. Diagnostic

- Clinique :
  - la tumeur associe douleurs abdominales, une asthénie et un amaigrissement ;
  - l'examen clinique trouve une hépatomégalie, associée ou non à une splénomégalie ;
  - une ascite, le plus souvent hémorragique, est fréquente ;
  - une insuffisance cardiaque à débit élevé peut être présente, secondaire au shunt artério-veineux créé par la tumeur.

- Biologique :
  - le bilan hépatique est perturbé ;
  - l'AFP est normale ;
  - on peut rencontrer une thrombopénie, une anémie hémolytique ou de CIVD intratumorale.
- Radiologique :
  - l'échographie et la tomodensitométrie sans injection de produit de contraste mettent en évidence une lésion hétérogène ;
  - le scanner montre que la tumeur prend le produit de contraste en périphérie, par « flaques », au temps artériel, et une zone centrale hypovascularisée correspondant à de la nécrose intratumorale ;
  - à l'IRM, la tumeur est hypointense en T1, hyperintense en T2.

V. MÉTASTASES HÉPATIQUES

A. Épidémiologie

- Ce sont les tumeurs hépatiques malignes les plus fréquentes (deux tiers des tumeurs malignes du foie). 0
- Les tumeurs primitives responsables de localisations métastatiques hépatiques sont d'abord les cancers colorectaux ITEM 148. 0
- Les métastases sont dites synchrones lorsqu'elles sont découvertes en même temps que la tumeur primitive et métachrones lorsqu'elles sont découvertes après la tumeur primitive (quelques mois à plusieurs années).
- D'autres tumeurs peuvent être responsables de métastases hépatiques :
  - cancers digestifs et urologiques ;
  - cancer du sein ;
  - cancer du poumon ;
  - tumeurs neuroendocrines ;
  - plus rarement sarcome et lymphomes ;
  - parfois la tumeur primitive n'est pas retrouvée.

B. Diagnostic clinique

- Les symptômes sont variables.
- Il existe fréquemment des signes généraux (fièvre, amaigrissement, asthénie).
- Des signes locaux peuvent exister : hépatalgies spontanées ou provoquées ITEM 195, ictère ITEM 320, hépatomégalie dure et irrégulière ITEM 318.

C. Diagnostic biologique

- Le bilan hépatique peut être normal.
- Il retrouve plus fréquemment une cholestase anictérique ou ictérique avec l'évolution.

D. Diagnostic radiologique

- L'objectif principal du bilan d'imagerie est d'affirmer le diagnostic de métastase hépatique, de déterminer leur nombre, leurs localisations et leur taille.

- Le deuxième objectif est d'évaluer la résécabilité de la ou les métastases hépatiques (rapports anatomiques, envahissement hépatique ou des voies biliaires, volume du foie restant).
- Le troisième objectif est de rechercher des lésions tumorales associées (carcinose péritonéale, adénopathies hilaires ou cœliaques, métastases extrahépatiques).
- Trois examens radiologiques sont utiles :
  - l'échographie hépatique (*fig. 151-10*), le plus disponible :
    - les métastases se présentent comme des masses hypoéchogènes avec un anneau hyperéchogène ou comme des lésions hypoéchogènes,
    - elle est moins sensible que le scanner ou l'IRM ;



Fig. 151-10. Métastases hépatiques d'un cancer du sein à l'échographie.
Source : *Radiodiagnostic*, par J.-M. Tubiana *et al.* Collection *Abrégés Connaissances et pratique*, Masson, Paris, 2004.

  - l'IRM hépatique :
    - c'est un examen sensible pour la détection des métastases hépatiques,
    - les métastases se présentent comme des masses avec signal hypointense en T1 et un signal modéré ou élevé en T2 ;
  - le scanner hépatique (*fig. 151-11*) :
    - plus disponible que l'IRM,
    - permet de rechercher dans le même temps des métastases extrahépatiques,
    - les métastases se présentent comme des lésions avec un centre hypodense et un anneau périphérique hyperdense (image en cocarde) avec prise de contraste tardive et faible.



Fig. 151-11. Métastases hépatiques au scanner.

- Les arguments en faveur d'une métastase hépatique sont :
  - lésions d'âge différent ;
  - contenu hétérogène ;
  - bords irréguliers ;
  - liseré péritumoral ;
  - rehaussement péritumoral.
- À l'IRM en particulier, les signes en faveur d'une métastase sont :
  - un aspect en cible avec hypersignal central en T2 ;
  - un aspect en halo hyperintense en T2 ;
  - une prise de contraste modérée au temps portal.
- Des métastases hépatiques hypervascularisées (avec niveau liquide-liquide) sont possibles en cas de :
  - cancer du rein ;
  - cancer de la thyroïde ;
  - mélanomes ;
  - tumeur neuroendocrine ;
  - sarcomes.
- Des métastases hypovasculaires sont possibles en cas de :
  - cancer du poumon ;
  - cancer digestif ;
  - cancer du sein ;
  - cancer du pancréas ;
  - cancer de la vessie.
- Des métastases hépatiques avec calcifications intratumorales sont possibles en cas de :
  - cancer colique à différenciation mucineuse ;
  - cancer de l'ovaire.
- En l'absence de signes clinique d'orientation, la recherche de la tumeur primitive passera par :
  - la réalisation d'un scanner thorax-abdomen-pelvis : recherche d'une tumeur pulmonaire, pancréatique par exemple ;
  - des examens endoscopiques digestifs : FOGD et coloscopie ;
  - mammographie et échographie mammaire chez une femme ;
  - la biopsie d'une métastase hépatique permettra d'orienter le diagnostic en fonction du profil morphologique et immunohistochimique.

E. Traitement ITEM 148

- Chirurgie :
  - la résection de métastases hépatiques a montré un bénéfice en survie pour les cancers colorectaux et les certaines tumeurs neuroendocrines ;
  - indications de résection de métastases hépatiques pour les cancers colorectaux :
    - le foie est le seul site métastatique où les autres localisations peuvent être totalement réséquées,

- l'exérèse totale des lésions hépatiques est possible en laissant plus de 30 % du foie sain en place,
- absence d'envahissement : du hile hépatique, d'envahissement des veines sus-hépatiques, des ganglions du pédicule.

■ Chimiothérapie : elle peut contrôler l'évolution de métastases hépatiques, comme pour d'autres localisations métastatiques.

■ La radiothérapie n'a pas d'indication dans le traitement des métastases hépatiques.

■ Pronostic : exérèse des métastases hépatiques pour les cancers colorectaux :
- survie à 5 ans : 25 % à 40 % ;
- sans exérèse : 0 % à 5 ans.

Fiche **Dernier tour**

Tumeurs du foie, primitives et secondaires

Tumeurs primitives du foie

Classification histologique

■ Le carcinome hépatocellulaire est la forme la plus fréquente des tumeurs primitives malignes du foie **O**.

■ Il représente 80 % des tumeurs primitives du foie, développé aux dépens des hépatocytes, sur un foie cirrhotique.

■ Les autres tumeurs primitives : cholangiocarcinome (15 % des cas), hépatocholangiocarcinome (5 % des cas), hépatoblastome (tumeur pédiatrique), hémangio-endothéliome épithélioïde et l'angiosarcome primitif du foie.

Carcinome hépatocellulaire (CHC)

■ Épidémiologie : tumeur primitive maligne du foie la plus fréquente, 6500 nouveaux cas estimés en 2005, dont 80 % survenant chez l'homme, en forte augmentation d'incidence.

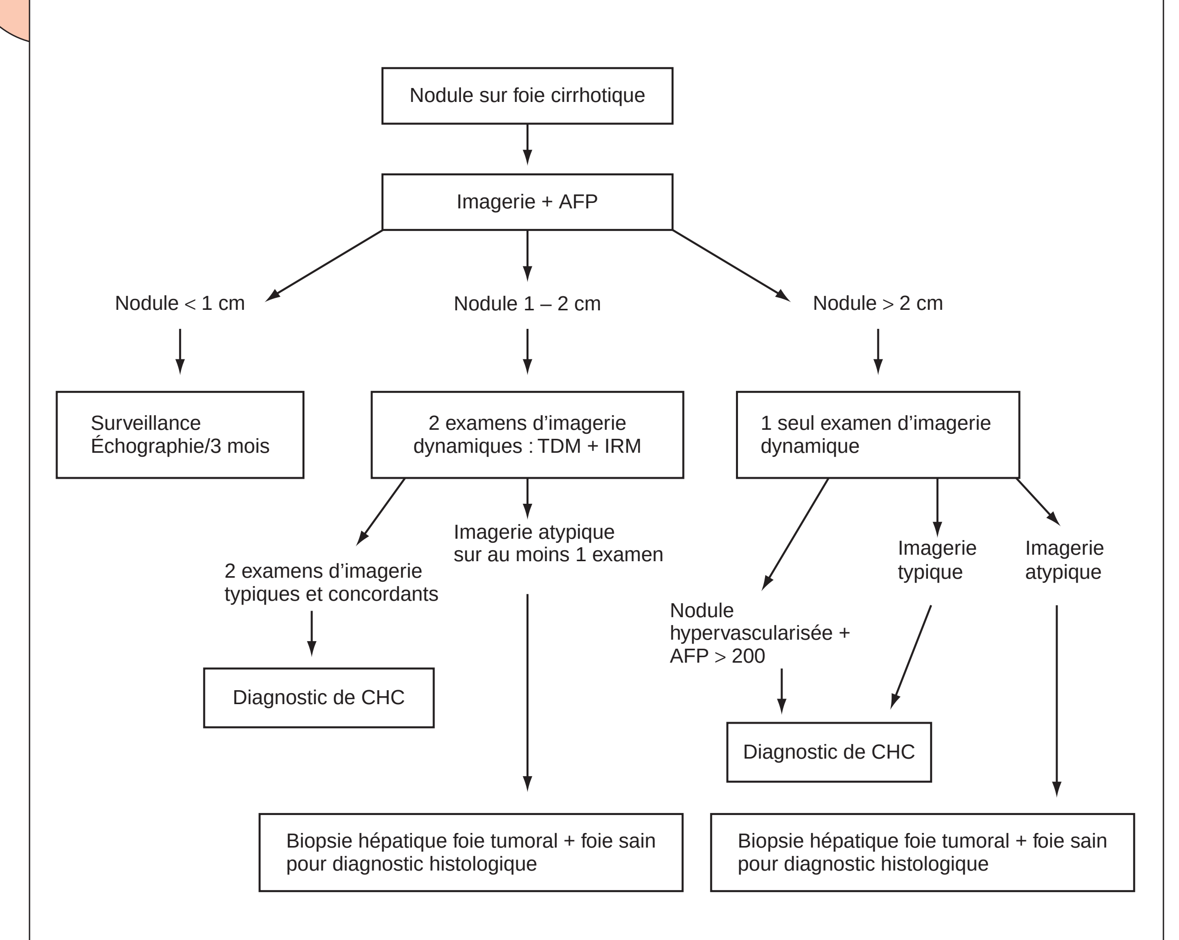
■ Physiopathologie :

- le carcinome hépatocellulaire (CHC) se développe habituellement sur une cirrhose, plus rarement sur une hépatopathie chronique non cirrhotique, exceptionnellement sur un foie sain **O** ;
- les étiologies les plus fréquentes de CHC sont : la cirrhose post-VHB, la cirrhose post-VHC, la cirrhose alcoolique, la cirrhose post-surpoids (NASH).

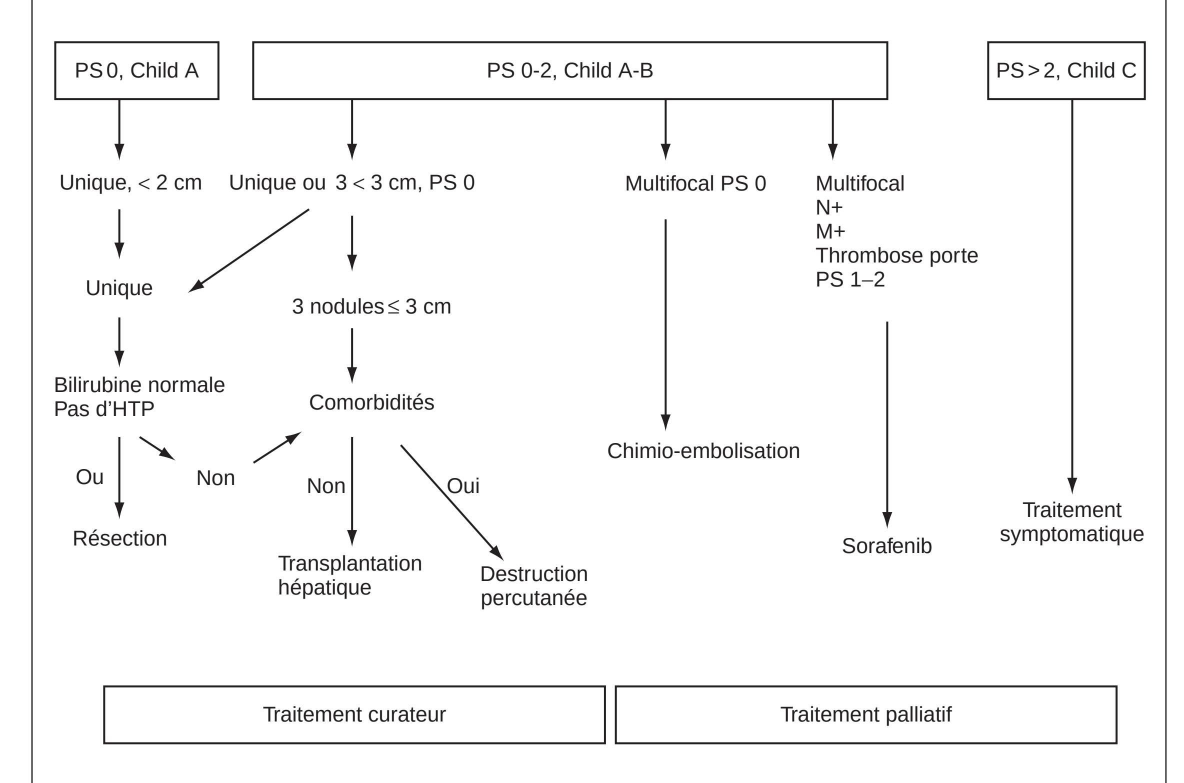
■ Diagnostic :

- circonstances de découverte : altération de l'état général, signes régionaux, signes en rapport avec des métastases, signes en rapport avec une complication du CHC ou de la cirrhose associée ;
- examen clinique : évaluation de l'état général, recherche d'une hépatomégalie, d'un ictère, d'une ascite, recherche de signes d'hypertension portale, recherche de signes d'insuffisance hépatocellulaire, recherche de signes en faveur de métastases ;
- examens biologiques : l'alphafœtoprotéine (AFP) est élevée dans 80 % des cas : elle est spécifique lorsque le taux est supérieur à 200 ng/ml chez un patient cirrhotique avec nodule hépatique (valeur prédictive positive proche de 100 %) ;
- examens radiologiques : tumeur hypervasculaire au temps artériel avec lavage au temps portal **O** :
  - le diagnostic peut être porté sur les examens radiologiques sans examen anatomopathologique,
  - la ponction-biopsie tumorale n'est pas systématique : indiquée que lorsque le diagnostic de CHC n'est pas évident après évaluation clinique, biologique et morphologique, en particulier lorsque les critères radiologiques ne sont pas remplis.

Fiche Dernier tour



■ Traitement :



Adénome du foie

- Tumeur bénigne rare rencontrée essentiellement chez la femme jeune.
- L'échographie retrouve un nodule bien limité, arrondi et unique hétérogène.

Fiche Dernier tour

■ L'IRM permet de mieux préciser la lésion.
■ Le diagnostic doit être confirmé par un examen histologique d'un prélèvement cytologique guidé par échographie.

Hyperplasie nodulaire focale (HNF)

■ Rencontrée chez la femme jeune non associée à la prise d'œstroprogestatifs.
■ L'échographie montre une tumeur isoéchogène (parfois hypo- ou hyperéchogène) avec signal intra-artériel central.
■ **L'IRM est l'examen le plus spécifique** : masse isointense en T1 et isointense en T2 avec cicatrice centrale en hyperT2. Après injection de gadolinium, prise de contraste intense, précoce et homogène.
■ En cas de cicatrice stellaire, il n'est pas nécessaire de réaliser une biopsie pour confirmer le diagnostic.

Tumeurs biliaires

■ **Le kyste biliaire** : à l'échographie : il s'agit d'une tumeur anéchogène avec renforcement postérieur, sans paroi (ou parois fines) et sans végétation. À l'IRM : il s'agit d'une lésion hypo-intense en T1 et hyperintense en T2.
■ **Le cholangiocarcinome intrahépatique** : l'échographie montre une masse tumorale le plus souvent hypoéchogène et aussi une dilatation des voies biliaires intrahépatiques. L'IRM hépatique est l'examen de choix.

Tumeurs vasculaires

■ **L'hémangiome** est asymptomatique ou découvert à l'occasion d'une complication (rupture dans le péritoine, thrombose). L'échographie montre une zone arrondie, hyperéchogène bien limitée, sous-capsulaire, avec renforcement postérieure. À l'IRM; ce sont des masses hypointenses en T1 et hypersignal en T2 avec prise de contraste en mottes périphériques.
■ **L'hémangio-endothéliome épithélioïde** : à l'échographie, on retrouve des nodules multiples d'échogénicité variée. Le scanner montre des nodules hypodenses de taille variable avec parfois des calcifications intratumorales. Après injection, on constate un rehaussement périphérique souvent peu intense des lésions.
■ **L'angiosarcome** : l'échographie et la tomodensitométrie sans injection de produit de contraste mettent en évidence une lésion hétérogène. Le scanner montre que la tumeur prend le produit de contraste en périphérie, par « flaques », au temps artériel, et une zone centrale hypovascularisée correspondant à de la nécrose intratumorale.

Métastases hépatiques

■ **Épidémiologie** : ce sont les tumeurs hépatiques malignes les plus fréquentes (deux tiers des tumeurs malignes du foie) 0. Les tumeurs primitives responsables de localisations métastatiques hépatiques sont d'abord les cancers colorectaux 0.
■ *Diagnostic clinique* :
– il existe fréquemment des signes généraux (fièvre, amaigrissement, asthénie);
– des signes locaux peuvent exister : hépatalgies spontanées ou provoquées, ictère, hépatomégalie dure et irrégulière;
– recherche un primitif (palpation des seins, toucher rectal…).
■ **Diagnostic biologique** : le bilan hépatique peut être normal ou retrouver plus fréquemment une cholestase anictérique ou ictérique avec l'évolution.
■ **Diagnostic radiologique** : triple objectif : affirmer le diagnostic de métastase hépatique, évaluer la résécabilité de la ou les métastases hépatiques, rechercher des lésions tumorales associées :
– échographie hépatique : les métastases se présentent comme des masses hypoéchogènes avec un anneau hyperéchogène ou comme des lésions hypoéchogènes;

Fiche Dernier tour

– IRM hépatique : les métastases se présentent comme des masses avec signal hypo-intense en T1 et un signal modéré ou élevé en T2.

■ **En l'absence de signes cliniques d'orientation, il faut réaliser** :

– un scanner thorax-abdomen-pelvis : les métastases se présentent comme des lésions avec un centre hypodense et un anneau périphérique hyperdense (image en cocarde) avec prise de contraste tardive et faible. Il recherche une tumeur primitive ;
– des examens endoscopiques : fibroscopie digestive haute et basse ;
– une biopsie de la métastase hépatique qui permettra d'orienter le diagnostic étiologique en fonction du profil immunohistochimique.

Tableau 151-II. Classification des tumeurs malignes du foie

	Hépato-carcinome	Cholangio-carcinome	Angiosarcome	Métastase
Épidémiologie		Homme, 65 ans	Homme 50–70 ans	Tout âge
Étiologie	Cirrhose	Cholangite sclérosante primitive Maladie de Caroli	Carcinogène, *Thorotrast*	Cancer côlon/rectum Cancer poumon Cancer sein Cancer pancréas
Signes cliniques	Non spécifiques	Non spécifiques	AEG, complications hémorragiques	Signes en rapport avec le primitif
Échographie	Nodules hypoéchogènes	Nodules hypoéchogènes	Hétérogène	Image en cocarde
TDM	Hypervascularisation avec *wash-out*	Masse hypodense peu vascularisée	Hétérogène	Image en cocarde
IRM	Hyper-vascularisation avec *wash-out*	Rétrécissement des voies biliaires HypoT1 HyperT2	Prise de contraste en flaque, nécrose centrale	HyperT2
Biologie	AFP élevée	AFP normale	AFP normale	AFP normale

Fiche Dernier tour

Tableau 151-III. Classification des principales tumeurs bénignes du foie

	Angiome	Hyperplasie nodulaire focale	Adénome	Kyste biliaire
Épidémiologie	Femme ++	Femme jeune	Femme jeune, prise de contraceptifs oraux fortement dosés en œstrogènes, diabète	Très fréquente
Signes cliniques	Parfois en rapport avec parfois des complications mécaniques	Asymptomatique avec parfois des complications mécaniques	Pesanteurs abdominales ou complication hémorragique **Risque de transformation en CHC**	Asymptomatique
Échographie	Hyperéchogène, homogène	Variable (iso-, hypo- ou hyperéchogène)	Variable	Anéchogène avec renforcement postérieur
TDM/IRM	HyperT2 avec prise de contraste en motte	Cicatrice centrale Si celle-ci absente : biopsie	Variable	HypoT1/ HyperT2

This page intentionally left blank

ITEM 152

Tumeurs de l'œsophage

	Tour 1	Tour 2	Tour 3	Dernier tour
Date				

OBJECTIF

- Diagnostiquer une tumeur de l'œsophage.

LIENS TRANSVERSAUX

- ITEM 138 Cancer : épidémiologie, cancérogenèse, développement tumoral, classification.
- ITEM 139 Facteurs de risque, prévention, dépistage des cancers.
- ITEM 140 Diagnostic des cancers.
- ITEM 141 Traitement des cancers.
- ITEM 142 Prise en charge et accompagnement d'un malade cancéreux.
- ITEM 205 Hémorragie digestive.
- ITEM 280 Reflux gastro-œsophagien chez le nourrisson, chez l'enfant et chez l'adulte.
- ITEM 308 Dysphagie.
- ITEM 324 Opacités et masses intrathoraciques.

CONSENSUS

- Recommandations nationales résumées dans le thésaurus national de cancérologie digestive de la FFCD, 2007. http://www.snfge.asso.fr/01-bibliotheque/0g-thesaurus-cancerologie/publication5/sommaire-thesaurus.asp#1218
- Recommandations européennes. www.esmo.org

POUR COMPRENDRE…

- Les cancers de l'œsophage représentent la très grande majorité des tumeurs de l'œsophage.
- Il existe deux types de cancers de l'œsophage, le carcinome épidermoïde survenant sur intoxication alcoolo-tabagique et l'adénocarcinome survenant sur endobrachyœsophage.
- Un diagnostic histologique est indispensable à la poursuite de la prise en charge.
- Le bilan d'extension comprend une fibroscopie œsophagienne, une échographie endoscopique, un scanner thoraco-abdomino-pelvien, une imagerie cérébrale et une TEP.

- Le traitement curatif du cancer de l'œsophage peut être chirurgical ou fond sur une radiochimiothérapie.
- En France, 9e cause de cancer chez l'homme, 17e cause chez la femme.
- 10 % des cancers digestifs.
- La mortalité est proche de l'incidence, témoin du pronostic sombre.
- Survie à 5 ans de l'ordre de 10 %, tous stades et toutes histologies confondus.
- 90 % des cancers de l'œsophage sont des carcinomes épidermoïdes.
- 10 % des cancers de l'œsophage sont des adénocarcinomes.

I. ÉPIDÉMIOLOGIE ITEM 138

- **Dans le monde, variations géographiques** :
  - forte incidence en Chine et en Iran;
  - incidence moyenne en Europe. La France a l'incidence de cancer de l'œsophage la plus élevée d'Europe;
  - incidence faible en Afrique et aux États-Unis. Cependant, l'adénocarcinome de l'œsophage est le cancer solide dont l'incidence augmente le plus aux États-Unis.
- **En France, cancer rare** :
  - 13e cause de cancer solide en France, 9e cause chez l'homme, 17e cause chez la femme;
  - 2 % de l'ensemble des cancers;
  - 10 % de tous les cancers digestifs;
  - 5000 nouveaux cas par an;
  - incidence élevée en Normandie et en Bretagne.
- **Population** :
  - **prédominance masculine** (sex-ratio 8/1) : chez l'homme, incidence de 8,3 cas/100000 habitants/an; chez la femme, incidence de 1 cas/100000 habitants/an;
  - **âge** : augmentation de l'incidence à partir de 40 ans, 50 % des cancers de l'œsophage surviennent avant 65 ans.
- **Très mauvais pronostic** : le taux de mortalité par cancer de l'œsophage est proche de son taux d'incidence, témoignant de la gravité de la maladie.

II. PATHOGÉNIE

A. Facteurs de risque ITEM 139

- O Les facteurs de risque de cancer de l'œsophage dépendent de l'histologie considérée.
- **Carcinome épidermoïde** :
  - **alcool** : le type d'alcool et le mode de consommation influencent la cancérogenèse. Les alcools forts consommés chauds semblent particulièrement cancérigènes, expliquant l'incidence du cancer de l'œsophage en Normandie et en Bretagne (habitudes locales). L'éthylisme chronique multiplie par 20 le risque de cancer de l'œsophage;
  - **tabac** : le tabagisme actif multiplie par 5 le risque de cancer de l'œsophage;

– **alcool et tabac ont une action cancérigène synergique.** En France, l'intoxication alcoolo-tabagique est responsable de 90 % des carcinomes épidermoïdes de l'œsophage. L'intoxication alcoolo-tabagique multiplie par 100 le risque de cancer de l'œsophage;

– **autres facteurs d'importances diverses** :
  - facteurs alimentaires : boissons chaudes, carences protidiques ou vitaminiques, taux de nitrates dans l'alimentation,
  - rôle possible du virus HPV dans les carcinomes épidermoïdes des patients ne présentant pas d'intoxication alcoolo-tabagique,
  - risque de dégénérescence tardive sur achalasie de l'œsophage, lésions caustiques, ou exceptionnels diverticules œsophagiens,
  - la dysplasie sidéropénique (de Plummer-Vinson ou de Kelly-Paterson) est un facteur de risque important de cancer de l'œsophage dans la population scandinave ITEM 142 ;

– l'intoxication alcoolo-tabagique est le facteur de risque principal de carcinome épidermoïde de l'œsophage, avec un lien direct entre le niveau de risque et l'importance de la consommation d'alcool. O

■ **Adénocarcinome** ITEM 280 :

– l'adénocarcinome survient le plus souvent sur un endobrachyœsophage (EBO);

– plus rarement, l'adénocarcinome de l'œsophage peut survenir sur des hétérotopies de muqueuse gastrique parsemant l'œsophage;

– l'endobrachyœsophage est le facteur de risque principal d'adénocarcinome de l'œsophage. O

■ La découverte d'un cancer de l'œsophage doit faire rechercher :

– une intoxication tabagique;

– une intoxication éthylique;

– et les comorbidités associées, dont le cancer du poumon ou des VADS. O

Endobrachyœsophage

■ Aussi appelé œsophage de Barrett.

■ Métaplasie glandulaire gastrique ou intestinale.

■ Localisée au tiers inférieur de l'œsophage.

■ Conséquence de la cicatrisation pathologique d'une œsophagite peptique (10 % des cas d'œsophagite peptique).

■ Risque important de dégénérescence (10 % des cas d'EBO environ) justifiant une surveillance rapprochée.

B. Génétique

■ Les avancées scientifiques récentes concernent essentiellement les anomalies génétiques et phénotypiques des adénocarcinomes de l'œsophage :

– anomalies chromosomiques : aneuploidie surtout;

– inactivation d'anti-oncogènes : perte de la CDKN2A (*cyclin-dependent kinase inhibitor* 2A), hyperméthylation du gène *APC* (*adenomatous polyposis coli*), mutation de *P53* (plus de 50 % des tumeurs, entraîne une instabilité génétique importante au sein de la tumeur).

■ Les carcinomes épidermoïdes de l'œsophage présentent d'autres anomalies, dont une surexpression de la cyclo-oxygénase-2 (COX-2) ou du proto-oncogène *MDM2*.

C. Histoire naturelle

■ Naissance : les cancers de l'œsophage naissent de lésions inflammatoires de la muqueuse endoluminale.

■ Modification de la muqueuse bronchique : apparition progressive d'anomalies cytologique et histologique caractérisant l'évolution vers la malignité :

– aspect d'abord bénin d'hyperplasies muqueuses ;

– aspect précancéreux de réversibilité inconstante : dysplasie, puis carcinome *in situ* (respectant la membrane basale) ;

– aspect cancéreux, stade ultime de l'évolution, irréversible : carcinome micro-invasif (envahissant la membrane basale avec infiltration inflammatoire dans le chorion) puis carcinome invasif (envahissant la membrane basale avec infiltration tumorale dans le chorion).

■ Extension locorégionale :

– les cancers de l'œsophage se développent :

• en profondeur dans l'épaisseur de la paroi œsophagienne, qui comporte une muqueuse et une musculeuse, mais pas de séreuse à l'étage thoracique,

• en superficie sur toute la hauteur de l'œsophage, au niveau muqueux comme sous-muqueux, expliquant la présence de foyers carcinomateux à distance de la tumeur primitive ;

– le carcinome épidermoïde se développe principalement dans les deux tiers supérieurs de l'œsophage et l'adénocarcinome dans le tiers inférieur ;

– ces cancers peuvent atteindre les structures de voisinage, digestives (estomac, péritoine), respiratoires (trachée, bronche, plèvre, diaphragme), vasculaires (aorte, oreillette gauche) ou nerveuses (nerfs récurrents, sympathiques).

■ Extension lymphatique :

– extension médiastinale (ganglions juxta-œsophagiens, intertrachéobronchiques), puis sus-claviculaire ou cœliaque ;

– l'extension lymphatique n'est pas systématisée.

■ Extension hématogène : métastases hépatiques, pulmonaires, osseuses surtout.

O ■ Le carcinome épidermoïde se développe principalement dans les deux tiers supérieurs de l'œsophage et l'adénocarcinome dans le tiers inférieur.

III. ANATOMOPATHOLOGIE

A. Carcinome épidermoïde

■ 80 % à 90 % des cancers de l'œsophage.

- Histologie = différenciation épidermoïde :
  - filaments intracytoplasmiques de kératine ;
  - ponts d'union intercellulaire.
- Atteinte des deux tiers supérieurs de l'œsophage.
- Extension à la trachée, aux nerfs récurrents, à la crosse de l'aorte, à la plèvre.

B. Adénocarcinome

- 10 % à 20 % des cancers de l'œsophage.
- Histologie = différenciation adénocarcinomateuse :
  - architecture proche de la différenciation glandulaire ;
  - production de mucine possible.
- Atteinte du tiers inférieur de l'œsophage.
- Extension à l'estomac, au péritoine, au diaphragme, à la plèvre.

IV. DIAGNOSTIC ITEMS 140, 205, 280, 308

A. Circonstances de découverte

- En France, aucun protocole de dépistage systématique n'est actuellement validé dans la population générale pour le cancer de l'œsophage. O
- Découverte fortuite lors d'un bilan en l'absence de symptômes (antécédents de cancer ORL, surveillance d'une pathologie œsophagienne à risque de transformation).
- Symptômes digestifs :
  - dysphagie :
    - symptôme caractéristique du cancer de l'œsophage,
    - progressive, aux solides puis aux liquides,
    - isolée ou associée à une odynophagie, des fausses routes ;
  - hématémèses : plus rarement.
- Toute dysphagie doit faire réaliser une fibroscopie œsophagienne. O
- Signes d'envahissement de structures médiastinales :
  - respiratoires : toux et stridor par atteinte trachéobronchique, pleurésie par atteinte pleurale ;
  - nerveuses : dysphonie par paralysie récurrentielle (surtout à gauche), dyspnée par atteinte du nerf phrénique, syndrome de Claude Bernard-Horner par atteinte du sympathique ;
  - vasculaires : tamponnade par atteinte péricardique ;
  - douleurs dorsales tardives, en rapport avec l'extension médiastinale.
- Métastases révélatrices :
  - douleurs abdominales par métastases hépatiques ou carcinose péritonéale ;
  - céphalées ou déficit neurologique par métastase cérébrale ;
  - douleur osseuse ou fracture pathologique par métastase osseuse.
- Altération de l'état général, parfois unique signe d'appel. L'amaigrissement est en général au premier plan chez un patient devenu aphagique.
- Toute altération importante de l'état général chez un patient alcoolo-tabagique doit faire rechercher un cancer de l'œsophage. O

B. Examen clinique

- Examen digestif complet, dont palpation abdominale, à la recherche d'une hépatomégalie, d'une carcinose péritonéale, d'une masse épigastrique.
- Examen neurologique : recherche de signes de localisation métastatique ou d'un syndrome paranéoplasique.
- Examen général : palpation du creux sus-claviculaire gauche à la recherche d'un ganglion de Troisier.
- Examen rhumatologique : à la recherche d'une localisation osseuse.
- Une appréciation précise de l'état général du patient est indispensable afin de déterminer la thérapeutique la mieux adaptée à son terrain.

C. Fibroscopie œsophagienne

- Examen de première intention devant toute dysphagie.
- Réalisée sous anesthésie locale ou anesthésie générale chez un patient toujours à jeun strict (> 6 h).
- Fibroscope souple introduit par la bouche, descendu dans l'œsophage, puis l'estomac et le duodénum (fibroscopie œsogastroduodénale, FOGD).
- Les anomalies sont localisées par leur distance aux arcades dentaires :
  - 15 cm : bouche œsophagienne ;
  - tiers supérieur de l'œsophage ;
  - 25 cm : crosse aortique ;
  - tiers moyen de l'œsophage ;
  - 32 cm : veines pulmonaires inférieures ;
  - tiers inférieur de l'œsophage ;
  - cardia.
- Résultats en faveur d'un cancer de l'œsophage :
  - paroi infiltrée ;
  - tumeur ulcérée, bourgeonnante, ulcéro-bourgeonnante ;
  - au maximum tumeur circonférentielle réalisant une sténose irrégulière.
- La fibroscopie œsophagienne permet d'obtenir le diagnostic histologique.

D. Diagnostic histologique

- Les biopsies tumorales sont réalisées au cours de la fibroscopie œsophagienne :
  - en l'absence de traitement anticoagulant ;
  - après vérification de l'hémostase ;
  - biopsies multiples, circonférentielles, profondes, sur plusieurs niveaux de hauteur.
- 0 L'histologie est indispensable pour confirmer la nature cancéreuse de la tumeur œsophagienne et planifier le traitement.

E. Marqueurs sériques

0 Aucun marqueur sérique n'est actuellement validé dans le diagnostic initial ou le suivi d'un patient atteint d'un cancer de l'œsophage.

F. Bilan d'extension

1. Transit œsogastroduodénal (TOGD)

- Réalisé après ingestion de produit de contraste.
- Contre-indiqué en cas de suspicion de fistule œsotrachéale.
- Garde un intérêt pour localiser la tumeur, notamment en hauteur :
  - image d'addition (ulcération muqueuse), de lacune intraluminale (tumeur bourgeonnante), voire lacune circonférentielle (sténose) ;
  - raccordement à angle aigu entre la tumeur et la paroi œsophagienne ;
  - images présentes sur toutes les incidences.

2. Écho-endoscopie

- Réalisée au cours de la fibroscopie œsophagienne.
- Permet de réaliser une échographie de la paroi œsophagienne et des structures environnantes :
  - extension à la paroi œsophagienne, notamment en cas de FOGD macroscopiquement normale ou douteuse ;
  - présence d'adénopathies para-œsophagiennes ou médiastinales ;
  - atteinte des organes de voisinage.
- Peut guider des biospies profondes réalisées à l'aiguille.

3. Scanner cervical et thoraco-abdomino-pelvien

- Tomodensitométrie réalisée à l'aide d'un scanner multibarrette, acquisition spiralée de l'angle de la mâchoire au pelvis, sans puis avec injection de produit de contraste, en fenêtres cervicales, médiastinales et abdominales.
- Le scanner cervical recherche des adénopathies sus-claviculaires ou jugulo-carotidiennes.
- Le scanner thoracique permet l'évaluation :
  - de l'extension de la tumeur aux structures de voisinage ;
  - des adénopathies : taille, localisation ;
  - d'éventuelles localisations métastatiques : nombre, localisation.
- Le scanner abdomino-pelvien recherche :
  - une extension métastatique hépatique ;
  - une carcinose péritonéale.

4. TEP-FDG

Caractéristiques de la tumeur primitive, extension ganglionnaire, extension métastatique extracérébrale.

5. Recherche d'un second cancer

- Panendoscopie des VADS à la recherche d'un cancer ORL.
- Fibroscopie bronchique à la recherche d'un cancer bronchique.
- En l'absence de sténose œsophagienne infranchissable, la FOGD doit inspecter toute la partie haute du tube digestif, de la bouche œsophagienne au duodénum.

G. Classification

Le bilan d'extension des cancers de l'œsophage conduit à une classification cTNM en fonction de l'extension de la tumeur primitive, des adénopathies régionales et d'éventuelles métastases à distance.

- **Classification TNM des cancers de l'œsophage** :
  - **T** : **tumeur primitive** :
    - T0 : pas d'évidence de tumeur primitive,
    - Tis : carcinome *in situ*,
    - T1 : tumeur envahissant la lamina propria ou la sous-muqueuse,
    - T2 : tumeur envahissant la musculeuse propre,
    - T3 : tumeur envahissant l'adventice,
    - T4 : tumeur envahissant les structures adjacentes ;
  - **N** : **ganglions lymphatiques régionaux** :
    - Nx : les ganglions ne peuvent pas être évalués,
    - N0 : pas de métastase ganglionnaire lymphatique régionale,
    - N1 : envahissement des ganglions régionaux : œsophage cervical : ganglions péri-œsophagiens et cervicaux classés N1, œsophage thoracique : ganglions médiastinaux et périgastriques classés N1, ganglions cervicaux classés M1, œsophage cervical ou thoracique : ganglions cœliaques classés M1 ;
  - **M** : **métastase à distance** :
    - Mx : les métastases à distance n'ont pas pu être évaluées,
    - M0 : absence de métastase à distance,
    - M1 : métastase à distance.
- **Classification japonaise des cancers superficiels** :
  - cancers T1 muqueux :
    - m1 : *in situ* ou dysplasie sévère,
    - m2 : micro-invasif (envahissement de la *lamina propria*),
    - m3 : envahissement de la *muscularis mucosae* ;
  - les cancers T1 sous-muqueux :
    - sm1 : envahissement de la partie superficielle de la sous-muqueuse,
    - sm2 : envahissement de la partie moyenne de la sous-muqueuse,
    - sm3 : envahissement de la partie profonde de la sous-muqueuse.
- **Classification par stade** : *tableau 152-I*

Tableau 152-I. Classification par stade des cancers de l'œsophage

Stade 0	Tis	N0	M0
Stade I	T1	N0	M0
Stade IIA	T2	N0	M0
	T3	N0	M0
Stade IIB	T1	N1	M0
	T2	N1	M0
Stade III	T3	N1	M0
	T4	N0, N1	M0
Stade IV	Tous T	Tous N	M1

V. DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL ITEMS 308 ET 324

A. Diagnostic différentiel d'une dysphagie œsophagienne

- Les principaux diagnostics à évoquer devant une tumeur œsophagienne sont :
  - une tumeur maligne, dans près de 99 % des cas ;
  - une tumeur bénigne, dont le léiomyome de l'œsophage.
- D'autres pathologies œsophagiennes peuvent être responsables d'une dysphagie :
  - œsophagite bactérienne, fongique, virale ;
  - anomalie anatomique (anneaux, diverticule, polypes) ;
  - troubles fonctionnels, dont le méga-œsophage idiopathique.

B. Diagnostic différentiel d'une tumeur dysphagique

Origine non œsophagienne : dysphagie d'origine ORL surtout.

VI. BILAN PRÉTHÉRAPEUTIQUE



A. Bilan d'opérabilité

- Clinique, dont *performance status* de l'OMS et échelle de Karnofsky.
- Bilan pré-anesthésique : est-ce que le patient peut supporter une anesthésie générale ?
  - bilan biologique standard, dont NFS, ionogramme, hémostase, groupe, Rhésus, RAI ;
  - ECG, radiographie thoracique récente.
- Bilan de résécabilité : est-ce que le patient peut supporter une intervention chirurgicale majeure ?
  - échographie cardiaque ;
  - épreuve d'effort ou écho de stress ;
  - gaz du sang ;
  - explorations fonctionnelles respiratoires ;
  - scintigraphie pulmonaire de ventilation/perfusion.

B. Bilan préchimiothérapie

- Clinique, dont *performance status* de l'OMS et échelle de Karnofsky.
- Bilan biologique standard, dont NFS, ionogramme, bilan hépatique.
- ECG, échographie cardiaque.
- Recherche de foyers infectieux (examen ORL, radiographie thoracique récente, ECBU).

C. Bilan préradiothérapie thoracique

- Clinique, dont *performance status* de l'OMS et échelle de Karnofsky.
- Bilan biologique standard, dont NFS, ionogramme, bilan hépatique.
- Explorations fonctionnelles respiratoires.

VII. ATTITUDE THÉRAPEUTIQUE ITEM 141

A. Moyens thérapeutiques

1. Exérèse chirurgicale

- Le but de la chirurgie est de réaliser une résection complète de la tumeur et des ganglions atteints, au besoin en élargissant la résection aux structures adjacentes envahies.

- Le traitement chirurgical du cancer de l'œsophage comprend une résection anatomique de l'œsophage (œsophagectomie subtotale), associée à un curage ganglionnaire systématique, réalisant finalement une exérèse du médiastin postérieur (mediastinectomie postérieure).
- Le conduit œsophagien est habituellement remplacé par l'estomac, qui est tubulisé (œsophagoplastie), puis ascensionné jusqu'au cou par laparotomie et thoracotomie droite (intervention de Lewis-Santy), laparotomie et thoracotomie droite et cervicotomie (intervention d'Akiyama), laparotomie et cervicotomie sans thoracotomie (dissection à l'aveugle).
- La chirurgie œsophagienne est une chirurgie lourde, mais reste le traitement de référence des cancers de l'œsophage. Dans certains cas, la chirurgie peut être remplacée par une association de radiochimiothérapie à visée curative.
- O L'arrêt du tabac est impératif en préopératoire de chirurgie œsophagienne, afin de diminuer le risque de complications postopératoires (infection du site opératoire, fistule œsophagienne, fistule œsotrachéale).

2. Association radiochimiothérapie

- La chimiothérapie à visée curative est prescrite en association avec la radiothérapie thoracique.
- Traitements prescrits et effets secondaires spécifiques :
  - sels de platine : toxicité rénale (IRA), neurologique (polynévrite et ototoxicité) et hématologique (cytopénies) ;
  - 5-FU : toxicité cardiaque, desquamation palmo-plantaire (syndrome pieds-mains) ;
  - taxanes : allergies, toxicité neurologie (polynévrite).
- La radiothérapie externe doit être dirigée contre la tumeur et les adénopathies médiastinales.
- Les effets secondaires de la radiothérapie externe thoracique sont :
  - en aigu :
    - œsophagite radique entraînant une dysphagie,
    - pneumopathie radique pouvant évoluer vers la fibrose pulmonaire,
    - dermite radique entraînant un érythème cutané,
    - myélite radique pouvant entraîner des troubles neurologiques ;
  - de façon retardée :
    - fibrose pulmonaire radio-induite,
    - risque de second cancer : sarcomes, leucémie.

4. Thérapies ciblées

Aucune thérapeutique ciblée n'a actuellement été validée dans le traitement du cancer de l'œsophage.

5. Traitements symptomatiques

- Antalgiques.
- Prise en charge nutritionnelle.
- Kinésithérapie respiratoire, oxygénothérapie en cas de besoin.
- Déclaration d'affection de longue durée (ALD 30) justifiant la prise en charge à 100 %.

B. Indications

1. Cancers de l'œsophage opérables

- Critères d'inopérabilité :
  - contre-indications relatives :
    - âge : 75 ans,
    - OMS : 2,
    - perte de poids > 15 % du poids de base,
    - artériopathie sévère ;
  - contre-indications absolues :
    - insuffisance respiratoire (PaO_2 < 60 mm Hg, $PaCO_2$ > 45 mm Hg, VEMS = 1 000 ml/s),
    - cirrhose décompensée (ascite, ictère, présence de varices œsophagiennes),
    - insuffisance rénale (créatininémie > 1,25 × N),
    - infarctus du myocarde datant de moins de 6 mois ou cardiopathie évolutive.
- Critères de non-résécabilité :
  - tumeur envahissant les structures médiastinales (T4) : arbre trachéobronchique, récurrents, aorte ;
  - métastases viscérales ou ganglionnaires à distance classées M1 (M1a, M1b).
- Les cancers résécables (T1-T3) diagnostiqués chez des patients opérables doivent être pris en charge par une équipe chirurgicale spécialisée, qui pourra pratiquer une œsophagectomie avec médiastinectomie postérieure et œsophagoplastie avec une mortalité inférieure à 10 %.
- Pour les tumeurs T3, la radiochimiothérapie semble donner des résultats à long terme équivalents à la chirurgie.

2. Cancers de l'œsophage inopérables

- Traitement local : radiochimiothérapie chez un patient en bon état général.
- Sinon prise en charge palliative afin de permettre une alimentation :
  - orale : désobstruction, endoprothèses œsophagiennes ;
  - entérale : gastrostomie, jéjunostomie ;
  - parentérale : cathéter central.



CONSENSUS

Thésaurus de la société nationale française de gastroentérologie (SNFGE)

- **Bilan d'extension (référence)** :
  - examens de première intention :
    - examen clinique complet,
    - scanner thoraco-abdominal : sensible et spécifique pour le diagnostic de métastases viscérales (hépatiques et pulmonaires),
    - fibroscopie trachéo-bronchique : pour éliminer une extension muqueuse trachéo-bronchique ou une deuxième localisation ; non systématique si adénocarcinome du tiers inférieur chez un non-fumeur,

- examen ORL avec laryngoscopie indirecte, à la recherche d'une paralysie récurrentielle, d'un cancer ORL synchrone,
- scintigraphie osseuse, scanner cérébral seulement en cas de signes d'appel;

– examens de deuxième intention en l'absence de métastases sur les examens précédents :

- écho-endoscopie : sauf en cas de tumeur localement évoluée (sténose du tiers supérieur, envahissement trachéal),
- en cas de discussion d'une résection endoscopique : écho-endoscopie par mini-sonde de haute fréquence (20-30 MHz) qui permet seule de poser le diagnostic de cancer superficiel et d'indiquer un traitement endoscopique. Parmi les 9 couches individualisées dans la paroi œsophagienne, la plus importante est la 4e couche hypoéchogène qui correspond à la musculaire muqueuse, dont le franchissement traduit l'infiltration de la sous-muqueuse par la tumeur.

■ **Pour les cancers opérables, technique chirurgicale (référence)** : l'œsophagectomie transthoracique subtotale avec curage ganglionnaire (médiastinal et coronaire stomachique) et plastie gastrique. L'utilité du curage cervical n'est pas démontrée pour les cancers sous-carinaires. L'examen d'au moins 6 ganglions médiastinaux est nécessaire à l'évaluation correcte du statut ganglionnaire (recommandations de l'UICC). Lors de la Conférence de consensus de Munich (1994), la présence d'au moins 15 ganglions dans le curage était souhaitée (accord professionnel).

■ **Pour les cancers localisés mais non opérable, traitement (référence)** : sauf contre-indication, les cancers non opérables ou non résécables, non métastatiques à distance doivent recevoir une radiochimiothérapie concomitante supérieure à la radiothérapie seule chez les patients non opérés.

■ **Associations radiochimiothérapie et chirurgie** :

– traitements adjuvants de la chirurgie :

- la radiothérapie adjuvante, pré- ou postopératoire, n'a plus d'indication actuellement,
- l'utilité de la radiochimiothérapie néoadjuvante est de plus en plus établie;

– chirurgie de rattrapage après radiochimiothérapie dans les formes localement évoluées : la radiochimiothérapie donne des résultats équivalents à ceux de la chirurgie seulement chez les répondeurs. En l'absence de réponse, la résection doit être envisagée.

■ **Chimiothérapie** :

– chimiothérapie palliative des cancers métastatiques :

- les agents classiques dont l'activité est la mieux établie sont le cisplatine et le 5-FU,
- la chimiothérapie palliative est un traitement recommandé chez les sujets en bon état général;

– chimiotherapie néoadjuvante ou adjuvante :

- la chimiothérapie néoadjuvante est devenue un traitement de référence pour les adénocarcinomes et une alternative pour les cancers épidermoïdes de l'œsophage,
- une chimiothérapie postopératoire (2 cures de 5-FU-cisplatine) peut être discutée chez des patients opérés d'emblée ayant une atteinte ganglionnaire sur la pièce d'exérèse, en bon état général, demandeurs et informés.

■ **Les traitements endoscopiques** :

– à visée curative : réservés à des cancers superficiels classés m1 ou m2, après une écho-endoscopie avec une mini-sonde de haute fréquence (20–30 MHz). L'atteinte de la musculaire muqueuse (m3) ou le caractère déprimé ou ulcéré sont des contre-indications au traitement endoscopique seul. La résection muqueuse est le traitement de choix si le diamètre de la lésion ne dépasse pas 2 cm, car elle permet l'examen histologique de la pièce

de résection, contrairement aux autres méthodes de destruction endoscopique (laser, photothérapie dynamique) et à la curiethérapie à haut débit de dose ;

– à visée palliative :
  - les techniques sont multiples : dilatations œsophagiennes, endoprothèses, techniques de destruction tumorale (photodestruction laser, électrocoagulation monopolaire ou bipolaire, curiethérapie à haut débit de dose, injections intratumorales…). L'objectif est l'amélioration de la dysphagie, contrairement à la pose d'une gastrostomie percutanée endoscopique (ou radiologique) qui permet d'assurer un apport alimentaire sans modifier les possibilités de déglutition. Ces techniques sont indiquées en attendant la mise en œuvre d'autres traitements ou après leur échec,
  - la méthode endoscopique est choisie en fonction des caractéristiques de la tumeur (localisation, aspect endoscopique), du plateau technique, et de l'état du patient. Il existe des indications ou contre-indications indiscutables : a) l'endoprothèse couverte en cas de fistule œso-respiratoire ; b) pas d'endoprothèse si le pôle supérieur de la tumeur se situe à moins de 2 cm du muscle cricopharyngien ; c) pas de laser en cas de tumeur infiltrante. Les prothèses sont actuellement le traitement endoscopique le plus utilisé pour la palliation des sténoses néoplasiques de l'œsophage. Les prothèses métalliques auto-expansives ont supplanté les prothèses plastiques du fait de leur facilité de pose, avec un risque de complications initiales significativement plus faible dans 3 études sur 4 et une mortalité significativement réduite dans une étude ; en effet leur positionnement ne nécessite pas comme pour les prothèses plastiques de dilatation importante. Elles entraînent une amélioration durable et significative de la dysphagie, aussi bonne que les prothèses plastiques dans 3 études et meilleure dans une étude,
  - l'inconvénient des prothèses non couvertes est le risque de prolifération tumorale intraprothétique ; l'inconvénient des prothèses couvertes est le risque de migration, qui varie entre 0 et 15 %. Le risque de complications majeures semble augmenté chez les patients qui ont reçu une radiochimiothérapie avant ou après la pose de prothèse selon deux études rétrospectives. La pose de prothèses métalliques peut être envisagée avec prudence en cas de tumeur du tiers supérieur ou de l'œsophage cervical en raison de leur bonne tolérance,
  - parmi les autres techniques endoscopiques, la plus utilisée est la dilatation, souvent premier temps d'autres traitements endoscopiques ou complémentaire d'un traitement médical de la dysphagie tel que la radiochimiothérapie. Les autres traitements sont moins utilisés : l'électrocoagulation à la sonde bipolaire (Bicap) est utile dans les tumeurs circonférentielles notamment de l'œsophage cervical où les prothèses sont contre-indiquées ; l'irradiation endocavitaire est aussi efficace qu'une prothèse, mais peu de centres sont équipés en France ; il en va de même pour la photothérapie dynamique ; la photothérapie laser est peu utilisée du fait de la nécessité de répéter les séances.

■ **Indications thérapeutiques (références)** :

– cancers superficiels (*in situ* ou T1-m1 ou m2) : traitement endoscopique par mucosectomie, si la lésion a un diamètre < 2 cm (après coloration vitale), n'est pas ulcérée, et si son caractère superficiel (m1 ou m2) peut être affirmé par une écho-endoscopie utilisant une sonde de haute fréquence. Lorsque la pièce de mucosectomie montre que la lésion est invasive (m3 ou sm1, 2, 3) le risque d'extension ganglionnaire, évalué entre 10 % (m3) et 30-40 % (sm) impose une œsophagectomie chez les patients opérables ou une radiochimiothérapie chez les patients inopérables ;

- cancers invasifs opérables :
  - uT1, T2N0 (cancers de l'œsophage thoracique) : œsophagectomie,
  - uT1N1, T2N1, T3N0 (cancers de l'œsophage thoracique) : pas de références. Les alternatives comprennent : radiochimiothérapie préopératoire ou chimiothérapie puis œsophagectomie, ou radiochimiothérapie exclusive si contre-indication à la chirurgie,
  - T3N1, T4N0/N1 : Cancers épidermoïdes : radiochimiothérapie exclusive; chez les patients ayant une persistance tumorale prouvée après la fin de la radiochimiothérapie ou présentant une récidive précoce après une réponse apparemment complète, une chirurgie de rattrapage doit être envisagée, si possible dans un centre spécialisé. Adénocarcinomes : chirurgie précédée de chimiothérapie,
  - cancers de l'œsophage cervical : pas de référence. Une radiochimiothérapie concomitante est généralement proposée en première intention, surtout lorsqu'une pharyngolaryngectomie totale serait nécessaire. La résection est proposée en l'absence de réponse complète, si une résection R0 est *a priori* possible;
- cancers inopérables non métastatiques :
  - en l'absence d'envahissement trachéobronchique muqueux : radiochimiothérapie exclusive,
  - avec envahissement trachéobronchique muqueux, sans fistule : pas de référence. Les alternatives comprennent : chimiothérapie première, suivie de radiochimiothérapie surtout en cas de disparition de l'envahissement trachéobronchique; radiothérapie première étalée à faible dose par fraction, puis évaluation et radiochimiothérapie à discuter si l'envahissement trachéobronchique disparaît; traitement endoscopique (de l'obstruction œsophagienne ou trachéobronchique) exclusif,
  - en cas de fistule : prothèse œsophagienne expansive couverte plus ou moins prothèse trachéobronchique si l'envahissement trachéal est très obstructif;
- cancers métastatiques : l'objectif principal est de privilégier la qualité de vie :
  - état général conservé (OMS 0,1 ou 2). Pas de référence. Les alternatives comprennent : a) en cas de dysphagie importante : radiochimiothérapie concomitante (radiothérapie étalée classique, ou split-course), puis poursuite éventuelle de la chimiothérapie seule en cas de réponse objective sur les métastases et la tumeur œsophagienne, chimiothérapie et traitement endoscopique de la dysphagie, traitement endoscopique de la dysphagie; b) en l'absence de dysphagie : chimiothérapie, associée à la radiothérapie; c) si la dysphagie s'aggrave, traitement symptomatique,
  - état général altéré (OMS 3 ou 4) : traitement endoscopique de la dysphagie.

VIII. ÉVOLUTION ET SURVEILLANCE ITEM 142

A. Évolution

- Cancer de mauvais pronostic.
- Après résection chirurgicale, risque de récidive métastatique plus que locorégionale.
- La guérison n'est possible qu'en cas de résection chirurgicale.

B. Surveillance

1. En cas de traitement à visée curative

- Rythme : trimestriel pendant 2 ans, puis annuel.
- Durée : surveillance à vie.
- Examens : clinique, scanner thoraco-abdomino-pelvien, fibroscopie œsophagienne.
- Traitement symptomatique parfois prolongé (douleurs post-thoracotomie, dénutrition, sevrage tabagique).

2. En cas de traitement non curatif

- Rythme : bilan après 2 à 4 cycles de chimiothérapie, puis réévaluation.
- Examens : clinique, scanner thoraco-abdomino-pelvien et selon point d'appel (IRM cérébrale et médullaire, scintigraphie osseuse, etc.).
- Après échec du traitement initial, des modifications thérapeutiques sont possibles (chimiothérapie de seconde ligne, essais thérapeutiques, soins de support).

IX. PRONOSTIC

- Rôle pronostique de la classification TNM (*tableau 152-II*).

Tableau 152-II. Survie à 5 ans des cancers de l'œsophage selon la classification TNM

Stade	Survie à 5 ans
Stade 0	> 95 %
Stade I	> 80 %
Stade IIA	50 %–80 %
Stade IIB	10 %–30 %
Stade III	10 %–15 %
Stade IV	< 5 %

- Autres facteurs pronostiques :
  - intervention chirurgicale ;
  - atteinte ganglionnaire.

Fiche **Dernier tour**

Tumeurs de l'œsophage

Épidémiologie

■ **Variations géographiques mondiales** : incidence forte en Chine et en Iran, moyenne en Europe, faible en Afrique et aux États Unis.
■ **Cancer rare en France** : 5 000 nouveaux cas par an, 13e cause de cancer solide en France, prédominance masculine, âge > 40 ans.
■ **Très mauvais pronostic** : le taux de mortalité proche du taux d'incidence.

Pathogénie, anatomopathologie

■ **Carcinome épidermoïde** :
– 90 % des cancers de l'œsophage;
– atteinte des deux tiers supérieurs de l'œsophage;
– facteurs de risque : alcool et tabac (avec une action cancérigène synergique), nitrates, virus HPV, achalasie de l'œsophage, dysplasie sidéropénique de Plummer-Vinson;
– l'intoxication alcoolo-tabagique est le facteur de risque principal de carcinome épidermoïde de l'œsophage, avec un lien direct entre le niveau de risque et l'importance de la consommation d'alcool O.
■ **Adénocarcinome** :
– 10 % des cancers de l'œsophage;
– atteinte du tiers inférieur de l'œsophage;
– facteurs de risque : endobrachyœsophage, muqueuse gastrique hétérotopique;
– l'endobrachyœsophage est le facteur de risque principal d'adénocarcinome de l'œsophage O.
■ La découverte d'un cancer de l'œsophage doit faire rechercher :
– une intoxication tabagique;
– une intoxication éthylique;
– et les comorbidités associées, dont le cancer du poumon ou des VADS O.
■ **Histoire naturelle** :
– lésions inflammatoires de la muqueuse endoluminale → hyperplasies muqueuses → dysplasie → carcinome *in situ* → carcinome micro-invasif → carcinome invasif;
– extension locorégionale : en profondeur dans l'épaisseur de la paroi œsophagienne, en superficie sur toute la hauteur de l'œsophage;
– le carcinome épidermoïde se développe principalement dans les deux tiers supérieurs de l'œsophage et l'adénocarcinome dans le tiers inférieur O.

Diagnostic

■ **Circonstances de découverte** :
– en France, aucun protocole de dépistage systématique n'est actuellement validé dans la population générale pour le cancer de l'œsophage O;
– découverte fortuite;
– symptômes digestifs : dysphagie surtout, progressive, solides puis liquides;
– toute dysphagie doit faire réaliser une fibroscopie œsophagienne O;
– signes d'envahissement de structures médiastinales : toux et stridor par atteinte trachéobronchique, pleurésie par atteinte pleurale; dysphonie par paralysie récurrentielle; dyspnée par atteinte du nerf phrénique; syndrome de Claude Bernard-Horner par atteinte du sympathique;
– métastases révélatrices;
– altération de l'état général, parfois unique signe d'appel;
– toute altération importante de l'état général chez un patient alcoolo-tabagique doit faire rechercher un cancer de l'œsophage O.

Fiche Dernier tour

■ **Examen clinique** :
– examen digestif complet ;
– examen général : dont recherche d'un ganglion de Troisier.

■ Fibroscopie œsophagienne : examen de première intention devant toute dysphagie :
– les anomalies sont localisées par leur distance aux arcades dentaires :
  • 15 cm : bouche œsophagiennes,
  • tiers supérieur de l'œsophage,
  • 25 cm : crosse aortique,
  • tiers moyen de l'œsophage,
  • 32 cm : veines pulmonaires inférieures,
  • tiers inférieur de l'œsophage,
  • cardia ;
– résultats en faveur d'un cancer de l'œsophage : paroi infiltrée, tumeur ulcérée, bourgeonnante, ulcéro-bourgeonnante ;
– biopsies systématiques.

■ **Diagnostic histologique** : l'histologie est indispensable pour confirmer la nature cancéreuse de tumeur œsophagienne et planifier le traitement **O**.

■ **Marqueurs sériques** : aucun marqueur sérique n'est actuellement validé dans le diagnostic initial ou le suivi d'un patient atteint d'un cancer de l'œsophage **O**.

■ **Bilan d'extension** :
– **transit œsogastroduodénal (TOGD)** : garde un intérêt pour localiser la tumeur, notamment en hauteur ;
– **écho-endoscopie** :
  • réalisée au cours de la fibroscopie œsophagienne,
  • permet de réaliser une échographie de la paroi œsophagienne et des structures environnantes ;
– scanner cervical et thoraco-abdomino-pelvien :
  • le scanner cervical recherche des adénopathies sus-claviculaires ou jugulo-carotidiennes ;
  • le scanner thoracique permet l'évaluation de l'extension de la tumeur aux structures de voisinage, des adénopathies, d'éventuelles localisations métastatiques,
  • le scanner abdomino-pelvien recherche une extension métastatique hépatique, une carcinose péritonéale ;
– **TEP-FDG** : caractéristiques de la tumeur primitive, extension ganglionnaire, extension métastatique extracérébrale ;
– recherche d'un second cancer :
  • panendoscopie des VADS à la recherche d'un cancer ORL,
  • fibroscopie bronchique à la recherche d'un cancer bronchique.

■ **Classification TNM des cancers de l'œsophage** :
– **T** : **tumeur primitive** :
  • T0 : pas d'évidence de tumeur primitive,
  • Tis : carcinome *in situ*,
  • T1 : tumeur envahissant la lamina propria ou la sous-muqueuse,
  • T2 : tumeur envahissant la musculeuse propre,
  • T3 : tumeur envahissant l'adventice,
  • T4 : tumeur envahissant les structures adjacentes ;
– **N** : **ganglions lymphatiques régionaux** :
  • Nx : les ganglions ne peuvent pas être évalués ;
  • N0 : pas de métastase ganglionnaire lymphatique régionale ;
  • N1 : envahissement des ganglions régionaux : œsophage cervical : ganglions péri-œsophagiens et cervicaux classés N1, œsophage thoracique : ganglions médiastinaux et périgastriques classés N1, ganglions cervicaux classés M1, œsophage cervical ou thoracique : ganglions cœliaques classés M1 ;

Fiche Dernier tour

- **M : métastase à distance** :
  - Mx : les métastases à distance n'ont pas pu être évaluées,
  - M0 : absence de métastase à distance,
  - M1 : métastase à distance.

■ **Classification par stade** :

Stade 0	Tis	N0	M0
Stade I	T1	N0	M0
Stade IIA	T2	N0	M0
	T3	N0	M0
Stade IIB	T1	N1	M0
	T2	N1	M0
Stade III	T3	N1	M0
	T4	N0, N1	M0
Stade IV	Tous T	Tous N	M1

Diagnostic différentiel

■ **Diagnostic différentiel d'une dysphagie œsophagienne** :
- tumeur bénigne, dont le léiomyome de l'œsophage ;
- œsophagite bactérienne, fongique, virale ;
- anomalie anatomique (anneaux, diverticule, polypes) ;
- troubles fonctionnels, dont le méga-œsophage idiopathique.

■ **Diagnostic différentiel d'une dysphagie** : dysphagie d'origine ORL surtout.

Bilan préthérapeutique

■ Bilan d'opérabilité.
■ Bilan préchimiothérapie.
■ Bilan préradiothérapie thoracique.

Attitude thérapeutique

■ **Moyens thérapeutiques** :
- **exérèse chirurgicale** :
  - le traitement chirurgical du cancer de l'œsophage comprend une résection anatomique de l'œsophage (œsophagectomie subtotale), associée à un curage ganglionnaire systématique, réalisant finalement une exérèse du médiastin postérieur (mediastinectomie postérieure). Le conduit œsophagien est habituellement remplacé par l'estomac, qui est tubulisé (œsophagoplastie),
  - la chirurgie œsophagienne est une chirurgie lourde, mais reste le traitement de référence des cancers de l'œsophage. Dans certains cas, la chirurgie peut être remplacée par une association de radiochimiothérapie à visée curative,
  - l'arrêt du tabac est impératif en préopératoire de chirurgie œsophagienne, afin de diminuer le risque de complications postopératoires (infection du site opératoire, fistule œsophagienne, fistule œsotrachéale) 0 ;
- **association radiochimiothérapie** : la chimiothérapie à visée curative est prescrite en association avec la radiothérapie thoracique ;
- **traitements symptomatiques** :
  - antalgiques,
  - prise en charge nutritionnelle,
  - kinésithérapie respiratoire, oxygénothérapie en cas de besoin,
  - déclaration d'affection de longue durée (ALD 30) justifiant la prise en charge à 100 %.

Fiche Dernier tour

■ **Indications** :
– **cancers de l'œsophage opérables (T1-T3)** :
• prise en charge par une équipe chirurgicale spécialisée, pour œsophagectomie avec mediastinectomie postérieure et œsophagoplastie,
• pour les tumeurs T3, la radiochimiothérapie semble donner des résultats à long terme équivalents à la chirurgie ;
– **cancers de l'œsophage inopérables** :
• traitement local : radiochimiothérapie chez un patient en bon état général,
• sinon prise en charge palliative afin de permettre une alimentation orale : désobstruction, endoprothèses œsophagiennes ; entérale : gastrostomie, jéjunostomie ; parentérale : cathéter central.

Évolution et surveillance

■ Cancer de mauvais pronostic.
■ **Survie à 5 ans des cancers de l'œsophage selon la classification TNM** :

Stade	Survie à 5 ans
Stade 0	> 95 %
Stade I	> 80 %
Stade IIA	50 %–80 %
Stade IIB	10 %–30 %
Stade III	10 %–15 %
Stade IV	< 5 %

This page intentionally left blank

ITEM 153

Tumeurs de l'ovaire

	Tour 1	Tour 2	Tour 3	Dernier tour
Date				

OBJECTIF

- Diagnostiquer un cancer de l'ovaire.

LIENS TRANSVERSAUX

- ITEM 138 Cancer : épidémiologie, cancérogenèse, développement tumoral, classification.
- ITEM 139 Facteurs de risque, prévention et dépistage du cancer.
- ITEM 140 Diagnostic du cancer : signes d'appel et investigations paracliniques ; stadification ; pronostic.
- ITEM 141 Traitement des cancers : chirurgie, radiothérapie, chimiothérapie, hormonothérapie. La décision thérapeutique multidisciplinaire et l'information du malade.
- ITEM 292 Algies pelviennes chez la femme.
- ITEM 342 Tuméfaction pelvienne chez la femme.

CONSENSUS

- Prise en charge des kystes de l'ovaire présumés bénins. Recommandations pour la pratique clinique, CNGOF, 2001. http://www.cngof.asso.fr/D_PAGES/PURPC_09.HTM
- Traitement chirurgical du cancer de l'ovaire. Standards, options, recommandations, 2007. http://www.sor-cancer.fr/index.php?tg=fileman&idx=get&inl=1&id=2&gr=Y&path=organes+genitaux+feminins%2Fcancer+de+l+ovaire%2Fovaire+chirurgie&file=Plaquette+2007.pdf
- Traitement médical de première ligne du cancer de l'ovaire. Standards, options, recommandations, 2008. http://www.sor-cancer.fr/index.php?tg=fileman&idx=get&inl=1&id=2&gr=Y&path=organes+genitaux+feminins%2Fcancer+de+l+ovaire%2Fovaire+Traitements+compl%E9mentaires&file=RPC-SOR+2008+-+TEMO+-+Traitement+m%E9dical+de+1%E8re+ligne++FP.pdf

POUR COMPRENDRE…

- Les cancers de l'ovaire sont essentiellement des adénocarcinomes séreux.
- On considère comme cancer de l'ovaire au stade précoce les tumeurs qui paraissent macroscopiquement limitées à l'ovaire (stade IA) ou aux deux ovaires (stade IB). La présence de végétations néoplasiques à la surface des ovaires ou d'une rupture capsulaire ou d'une ascite néoplasique indique un stade IC.

- On considère comme cancer de l'ovaire au stade avancé les tumeurs pour lesquelles il existe des implants tumoraux macroscopiques ou microscopiques au-delà des ovaires sur les organes pelviens ou intra-abdominaux.
- Les cancers de l'ovaire sont découverts par les symptômes consécutifs à une masse pelvienne (douleur pelvienne, trouble du transit).
- L'examen clinique retrouve une masse annexielle.
- Les examens cliniques reposent sur une échographie pelvienne et endovaginale, une IRM pelvienne et des dosages des marqueurs tumoraux (CA 125, HCG, AFP).
- Le traitement repose sur la chirurgie et peut être associée à de la chimiothérapie périopératoire.

I. ÉPIDÉMIOLOGIE ITEM 138

- L'incidence est de 18/100 000 femmes par an en Europe, il touche 2 % des femmes, 4 500 nouveaux cas en France en 2008.
- Deux cancers sur trois sont diagnostiqués à un stade avancé ce qui explique son pronostic sombre.
- L'âge médian au diagnostic est de 65 ans.
- Le pronostic est mauvais : mortalité : 12/100 000 femmes par an (3 000 décès en France en 2008), 4e cause de mortalité par cancer chez la femme.
- La survie à 5 ans tous stades est de 45 %.

II. PHYSIOPATHOLOGIE ITEM 138

- L'ovaire est constitué de deux zones anatomiques distinctes : la médullaire et la corticale.
- La zone corticale est constituée des follicules et du stroma et est recouverte d'un épithélium.
- Chaque structure histologique peut se transformer en tumeur bénigne ou maligne : tumeur épithéliale, tumeur germinale, tumeur du stroma.
- La zone médullaire contient les vaisseaux sanguins, lymphatiques et les nerfs.
- La transformation maligne survient au sein de l'épithélium trappé au sein des kystes ovariens pendant l'ovulation donnant ainsi différents types histologiques tumoraux.
- Les cancers épithéliaux de l'ovaire surviennent essentiellement au niveau de la surface épithéliale recouvrant l'ovaire qui est en contigüité avec le péritoine.
- Les carcinomes séreux ressemblent ainsi aux trompes de Fallope, les carcinomes mucineux à l'endocol, les carcinomes endométroïdes à l'endomètre. Les tumeurs germinales dérivent des cellules gonadiques et les tumeurs des cordons dérivent des cellules stromales (cellules de la granulosa et de la thèque).
- Les anomalies moléculaires sont mal connues : rareté des mutations de *K-RAS* et de l'amplification de l'oncogène *HER2*. Le gène *P53* est muté dans 50 % des cas.
- L'extension est typiquement locale suite à l'exfoliation des cellules tumorales dans la cavité péritonéale par contigüité puis vers les gouttières paracoliques et le diaphragme expliquant la fréquence des épanchements pleuraux métastatiques.

- Un autre mode de dissémination consiste en la dissémination lymphatique para-aortique (*via* le ligament infundibulo-pelvien ou lombo-ovarien) ou pelvienne (*via* les canaux lymphatiques paramétriaux) : ganglions iliaques externes, obturateurs et hypogastriques. En revanche, la dissémination *via* le ligament rond est rare (rareté des adénopathies inguinales).
- L'atteinte viscérale est rare au diagnostic et survient de façon tardive au cours de l'évolution : atteinte pleurale (++), hépatique ou pulmonaire.
- On considère comme cancer de l'ovaire au **stade précoce** les tumeurs qui paraissent macroscopiquement limitées à l'ovaire (stade IA) ou aux deux ovaires (stade IB). La présence de végétations néoplasiques à la surface des ovaires, ou d'une rupture capsulaire, ou d'une ascite néoplasique indiquent un stade IC.
- On considère comme cancer de l'ovaire au **stade avancé** les tumeurs pour lesquelles il existe des implants tumoraux macroscopiques ou microscopiques au-delà des ovaires sur les organes pelviens ou intra-abdominaux.
- **Les facteurs de risque** sont :
  - nulliparité;
  - règles précoces;
  - ménopause tardive;
  - infertilité;
  - âge (les cancers de l'ovaire surviennent essentiellement chez la femme âgée);
  - syndrome héréditaire : c'est le facteur de risque le plus important (10 % des cancers de l'ovaire) : 0
    - syndrome familial de cancer de l'ovaire,
    - syndrome de Lynch : association avec le cancer de l'endomètre, du côlon et du sein,
    - syndrome sein-ovaire liée à une mutation du gène *BRCA1* ou *BRCA2*, gènes impliqués dans les mécanismes de réparation de l'ADN. Les cancers de l'ovaire surviennent souvent à un âge plus jeune; 0
  - la contraception orale, la grossesse, l'allaitement sont associés à une diminution du risque.

III. ANATOMOPATHOLOGIE

- L'ovaire est une glande mixte constituée de plusieurs tissus aux fonctions différentes. Chacun de ces tissus peut être à l'origine d'une transformation néoplasique bénigne ou maligne ce qui explique la très grande variété des lésions ovariennes.
- La glande est recouverte d'un épithélium qui est en continuité avec la séreuse péritonéale mais non recouverte par elle pour permettre l'ovulation.
- Cet épithélium est à l'origine de 90 % des lésions ovariennes et celles-ci peuvent être bénignes (le plus souvent kystiques) ou malignes ou à malignité atténuée, dites « borderline ».
- Pour les tumeurs épithéliales : on distingue les tumeurs bénignes (cystadénomes), les tumeurs malignes (adénocarcinomes) et les tumeurs dites « borderline »

(ou à la limite de la malignité ou de faible potentiel de malignité). Les tumeurs borderline sont des tumeurs qui n'ont pas franchi le stroma.

- Quatre types de tumeurs malignes ovariennes peuvent être identifiés.

A. Tumeurs épithéliales

Ce sont des adénocarcinomes :

0 - tumeur à différenciation séreuse :
  - très fréquente, elle représente 50 % des tumeurs épithéliales ovariennes,
  - bilatérale dans deux tiers des cas,
  - augmentation fréquente du marqueur sérique CA 125,
  - il s'agit d'une tumeur composite mi-solide, mi-kystique avec coexistence de territoires papillaires et de territoires solides,
  - présence de calcosphérites ;
  - les tumeurs séreuses « borderline » sont de bon pronostic lorsqu'elles sont
0 limitées à l'ovaire. Il existe un risque très faible de transformation maligne (< 1 %) ;
- tumeur mucineuse :
  - caractérisée par des lésions kystiques multiloculaires contenant un matériel mucoïde et des secteurs solides avec invasion du stroma par des glandes,
  - c'est une tumeur chimiorésistante,
  - le CA 125 est rarement élevé ;
- tumeur endométrioïde :
  - 15 % des tumeurs épithéliales de l'ovaire,
  - cette tumeur est associée à une endométriose,
  - aspect similaire à un carcinome endométrioïde de l'endomètre ;
- tumeur à cellules transitionnelles (tumeur de Brenner) :
  - très rare,
  - cette tumeur a un aspect de carcinome infiltrant urothélial ;
- à cellules claires :
  - 5 % des tumeurs épithéliales de l'ovaire,
  - elle est souvent associée à une endométriose,
  - il s'agit d'une lésion mixte avec des zones solides et kystiques avec hétérogénéité des structures histologiques : cellules au cytoplasme clair liées à la présence de glycogène,
  - une hypercalcémie est souvent associée,
  - c'est une tumeur très chimiorésistante.

B. Tumeurs germinales

- Dysgerminomes ou séminomes :
  - c'est la tumeur germinale la plus fréquente ;
  - l'âge de survenue est inférieur à 30 ans le plus souvent ;
  - c'est une tumeur unilatérale de diamètre variable.
- Tératomes :
  - c'est une tumeur composée de tissus variés représentant des dérivés d'un ou de plusieurs feuillets embryologiques (à savoir l'ectoderme, l'endoderme et le mésoderme) ;

– le tératome est immature s'il est composé uniquement de tissus fœtaux ou adultes et immature s'il existe du tissu embryonnaire ;

– le tératome mature est une tumeur kystique contenant un matériel fait de cheveux et de sébum (kyste dermoïde). C'est la tumeur bénigne ovarienne la plus fréquente. Le tératome peut être également solide et peut aussi se cancériser en carcinome essentiellement malpighien.

- Choriocarcinome :
  - très rare, le plus souvent associé à d'autres tumeurs germinales ;
  - population de cytotrophoblastes et de syncitiotrophoblastes ;
  - sécrète des β-hCG.
- Carcinome embryonnaire :
  - rare, le plus souvent unilatéral et très volumineux ;
  - sécrète aussi de l'AFP mais plus rarement que les tumeurs vitellines.
- Tumeur vitelline :
  - 2e tumeur germinale (25 %), le plus souvent unilatérale ;
  - diamètre variable, fragile (rupture fréquente) ;
  - sécrète abondamment de l'AFP.

C. Tumeurs du stroma et des cordons sexuels (TSC)

- Tumeurs de la granulosa :
  - elles sont observées chez la femme âgée comme la femme jeune ;
  - le plus souvent unilatérales et hétérogènes ;
  - caractérisées par la présence de corps de Call-Exner et des cellules dont le noyau a un aspect en grain de café ;
  - marquage immunohistochimique de l'inhibine ;
  - ces tumeurs sécrètent de l'inhibine B et l'hormone antimüllérienne (AMH).
- Tumeurs à cellules de Sertoli-Leydig qui sécrètent des hormones sexuelles masculines en particulier la testostérone et l'androsténodione responsables de signes de virilisation.
- Thécome, fribrome, fibrothécome.
- Fibrosarcome.

D. Métastases

- 10 % des tumeurs ovariennes malignes : le plus souvent bilatérales.
- On peut s'aider de l'immunohistochimie pour faire le diagnostic de la tumeur primitive : les tumeurs séreuses ovariennes sont CK7+CK20-. Les cancers coliques sont CK7-CK20+. Intérêt du marquage GCDFP dans les cancers du sein et de la calretinine dans le mésothéliome.
- Cancer du sein (carcinome lobulaire infiltrant).
- Cancer du côlon : parfois aspect similaire aux tumeurs ovariennes mucineuses.
- Cancer de l'estomac (tumeur de Krukenberg).
- Cancer de l'endomètre ou du col utérin.
- Mésothéliome.

IV. DIAGNOSTIC

- Il s'agit typiquement d'une femme de 65 ans consultant :
  - en l'absence de symptôme devant une masse annexielle découverte dans le cadre d'un suivi gynécologique ou d'une échographie ;
  - plus souvent pour une augmentation du volume de l'abdomen et des symptômes variés et non spécifiques, d'installation récente, depuis quelques semaines : inconfort abdominal, douleurs pelviennes et abdominales, hémorragies, pertes vaginales anormales, compression digestive, altération de l'état général.
- Le diagnostic se fait en deux temps : éliminer les autres causes de masse pelvienne puis déterminer la nature maligne de la masse ovarienne.

A. Éliminer les autres causes de masse pelvienne

1. Interrogatoire

- Il recherche :
  - les antécédents personnels et familiaux (cancer de l'ovaire, du sein dans le cadre d'une mutation de BRCA1 et BRCA2 ou de l'endomètre et du côlon dans le cadre d'un syndrome de Lynch) ;
  - des troubles du cycle : aménorrhée ou métrorragies ;
  - une douleur pelvienne parfois pesanteur pelvienne ITEM 292 ;
  - l'apparition d'une masse pelvienne ITEM 342 ;
  - une altération de l'état général, une fièvre, un amaigrissement, une anorexie ;
  - une hémorragie digestive ;
  - évalue l'existence d'une ménopause ;
  - note les prises médicamenteuses.

2. Examen clinique

- Il doit être complet, avec schéma daté et prises de photographies :
  - prise du poids ;
  - examen gynécologique : les touchers pelviens recherchent une masse annexielle, une infection locale, des saignements gynécologiques, des nodules de carcinose ;
  - examen abdominal : recherche et caractérise une masse pelvienne, recherche une hépatomégalie et une ascite ;
  - recherche un œdème des membres inférieurs, un épanchement pleural et des signes de virilisation ;
  - la palpation bilatérale des seins recherche une tumeur mammaire dans le cadre d'un syndrome BRCA1 ou BRCA2 ;
  - la palpation des aires ganglionnaires recherche des adénopathies.
- Les examens complémentaires à réaliser à visée diagnostique (*cf. fig. 153-5*) sont :
  - O échographie abdomino-pelvienne par voie sus-pubienne et endovaginale : analyse de la taille, aspect kystique, contenu du kyste, épaisseur de la paroi, présence de septa, de végétations, recherche d'adénopathies rétropéritonéales, de nodules de carcinose, de lésions hépatiques (*fig. 153-1*) ;
  - O IRM pelvienne ;
  - bilan mammaire (échographie mammaire + mammographie) et digestif (fibroscopie haute + coloscopie) si doute sur une métastase d'un autre primitif ;
  - O marqueurs sériques : CA 125, Ca19-9, ACE, HCG, AFP.

3. Diagnostic différentiel devant une masse pelvienne

- Masse ovarienne non tumorale :
  - kyste fonctionnel : follicule dominant non rompu de taille supérieure à 3 cm ayant toute les caractéristiques des kystes bénins (paroi fine, contenu anéchogène, uniloculaire) de régression spontanée ou après traitement œstroprogestatif ;
  - kyste du corps jaune : persistance du corps jaune en dehors de la grossesse et régressant lors des cycles suivants ;
  - kyste endométriosique ;
  - dystrophie ovarienne multikystique.

Toute ponction cytologique par voie abdominale ou voie vaginale d'une masse ovarienne solide ou mixte est contre-indiquée (risque de dissémination). 0

- Tumeur pelvienne d'origine non ovarienne :
  - fibrome utérin, cancer utérin ;
  - hydrosalpinx, pyosalpinx, cancer de la trompe ;
  - rhabdomyosarcome de la sphère génitale ;
  - tumeur appendiculaire ou colique évoluée ;
  - tumeur osseuse du bassin ;
  - malformation congénitale ;
  - torsion d'annexe ;
  - grossesse extra-utérine chez la femme jeune.

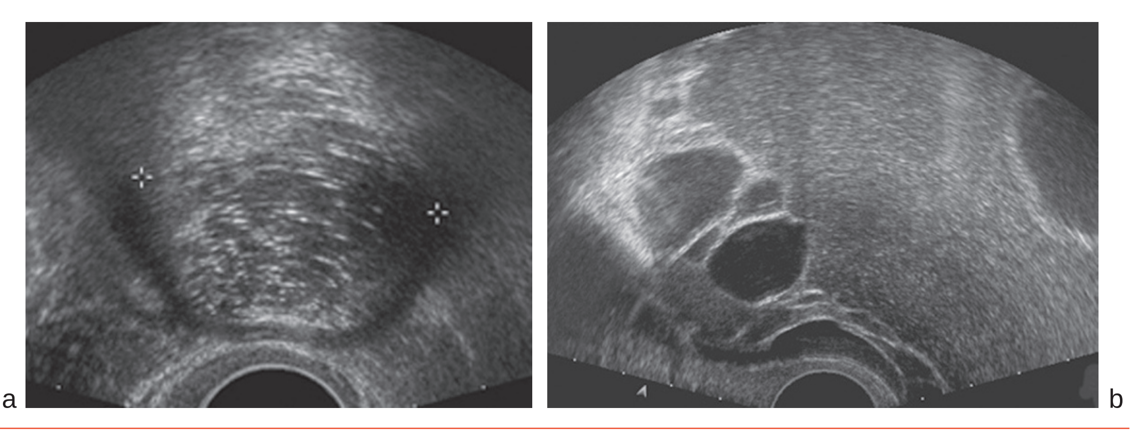


Fig. 153-1. Aspects échographiques de masses ovariennes. a. Kyste dermoïde. b. Cystadénome mucineux.
Source : *Radiodiagnostic*, par J.-M. Tubiana *et al.* Collection *Abrégés Connaissances et pratique*, Masson, Paris, 2004.

B. Déterminer la nature maligne de la masse ovarienne

1. Interrogatoire

- Recherche des signes généraux : altération de l'état général (statut OMS ou indice de Karnosky), anorexie, amaigrissement.
- Recherche des signes locorégionaux :
  - gynécologiques : douleur pelvienne aiguë ou chronique secondaire à une torsion ovarienne (tumeur germinale) avec parfois irradiation dans les fosses lombaires ou les régions inguinales, métrorragies ITEM 392 ;

– digestifs : inconfort abdominal, ballonnement abdominal, satiété précoce, trouble du transit avec constipation, subocclusion ;
– urinaires : dysurie, pollakiurie ;
– veineux : compression veineuse ou lymphatique avec œdèmes des membres inférieurs ou thrombose veineuse profonde ;
– nerveuse avec sciatalgie par compression.

- Recherche des signes en faveur de métastases :
  – épanchement pleural révélé par une dyspnée ;
  – une ascite ;
  – un nodule de carcinose péritonéale ombilical (nodule de sœur Marie-Joseph).

2. Examen clinique

- Examen abdominal avec toucher rectal :
  – recherche d'une ascite ;
  – recherche de nodules ombilicaux de carcinose péritonéale ;
  – recherche de nodule de carcinose au niveau du cul-de-sac de Douglas.
- Examen gynécologique :
  – spéculum : recherche de métrorragies, aspect du col utérin ;
  – toucher vaginal : recherche d'une masse latéro-utérine uni- ou bilatérale perçue à travers le cul-de-sac vaginal, dure, irrégulière, fixée à l'utérus ou à la paroi pelvienne ITEM 342
- Mais l'examen peut également être normal.

3. Examens complémentaires

- Marqueurs tumoraux : ils ont un intérêt surtout dans le suivi thérapeutique :
  – CA 125 :
    - il a une bonne sensibilité surtout dans les stades avancés (III et IV) élevé dans plus de 80 % des adénocarcinomes séreux mais seulement 50 % des formes précoces,
    - sa spécificité est médiocre : il peut être élevé dans des pathologies gynécologiques bénignes (endométriose, grossesse, ascite en cas de cirrhose),
    - il peut être élevé dans d'autres cancers (cancers mammaires ou digestifs) ;
  – Ca19-9 :
    - il peut être élevé dans les adénocarcinomes mucineux,
    - il manque de spécificité (élevé dans les cancers digestifs) ;
  – hCG, α-fœtoprotéine (AFP), lacticodéshydrogénase (LDH) :
    - ils peuvent être élevés en cas de tumeurs germinales,
    - sauf dans les séminomes où l'AFP est toujours normale.
- Échographie transvaginale avec Doppler ovarien :
  – elle a une meilleure sensibilité que le scanner pelvien : c'est l'examen de première intention à visée diagnostique ;
  O
  – elle caractérise la morphologie de la masse ovarienne ;
  – elle évalue la vascularisation de la masse : elle retrouve une néoangiogenèse anormale en cas de tumeur maligne ;
  – les kystes simples apparaissent comme une masse à paroi fine, sans cloison, ni échogénicité interne sans composant solide ;

– les kystes complexe et les kystes simples de plus de 5 cm, avec vascularisation anormale ou associée à une élévation du CA 125 en particulier chez la femme ménopausée doit faire l'objet d'une exploration chirurgicale; 0

– les kystes simples chez la femme non ménopausée peuvent être fonctionnels ou être des kystes bénins (cystadénomes). Ils doivent être surveillés pendant plusieurs cycles. Une exploration chirurgicale est nécessaire en cas de persistance ou d'augmentation du volume ou en cas d'élévation du CA 125;

– elle recherche des adénopathies locorégionales, de l'ascite, des nodules de carcinose et des métastases hépatiques.

- Scanner abdomino-pelvien : il n'est pas un bon examen pour le diagnostic d'une masse annexielle.

Signes échographiques en faveur de la malignité

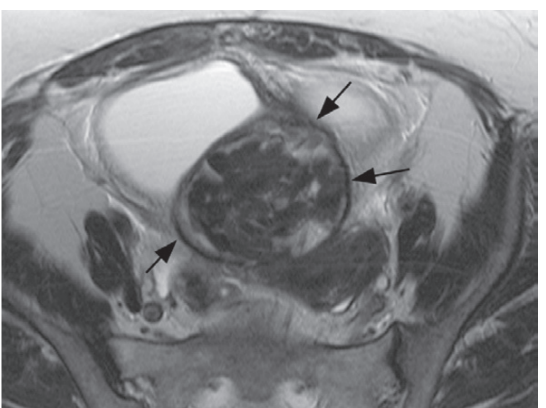
- L'hétérogénéité : aspect de kyste complexe avec des éléments kystiques et solides.
- Des cloisons intrakystiques. 0
- Des végétations intrakystiques. 0
- Une paroi épaisse.
- Une taille > 5 cm et surtout > 10 cm.

- IRM abdomino-pelvienne (*fig. 153-2* à *153-5*) :

– il permet de bien caractériser la tumeur ovarienne et peut être utile pour le diagnostic différentiel de masses suspectes ou indéterminées à l'échographie;

– sa réalisation à visée diagnostique ne doit pas retarder la prise en charge.

a



b

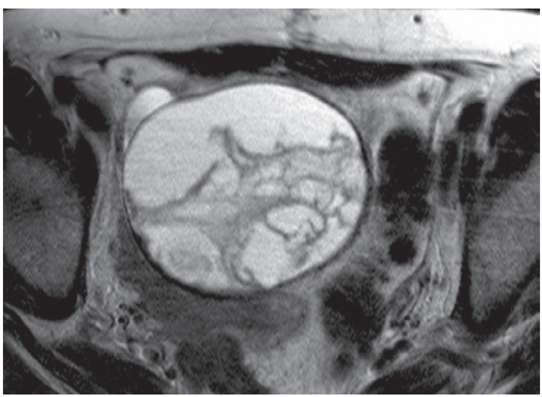
c


Fig. 153-2. IRM pelviennes mettant en évidence une masse ovarienne.
Source : *Guide d'imagerie abdominopelvienne*, par L. Arrivé et J.-M. Tubiana. Masson, Paris, 2004.

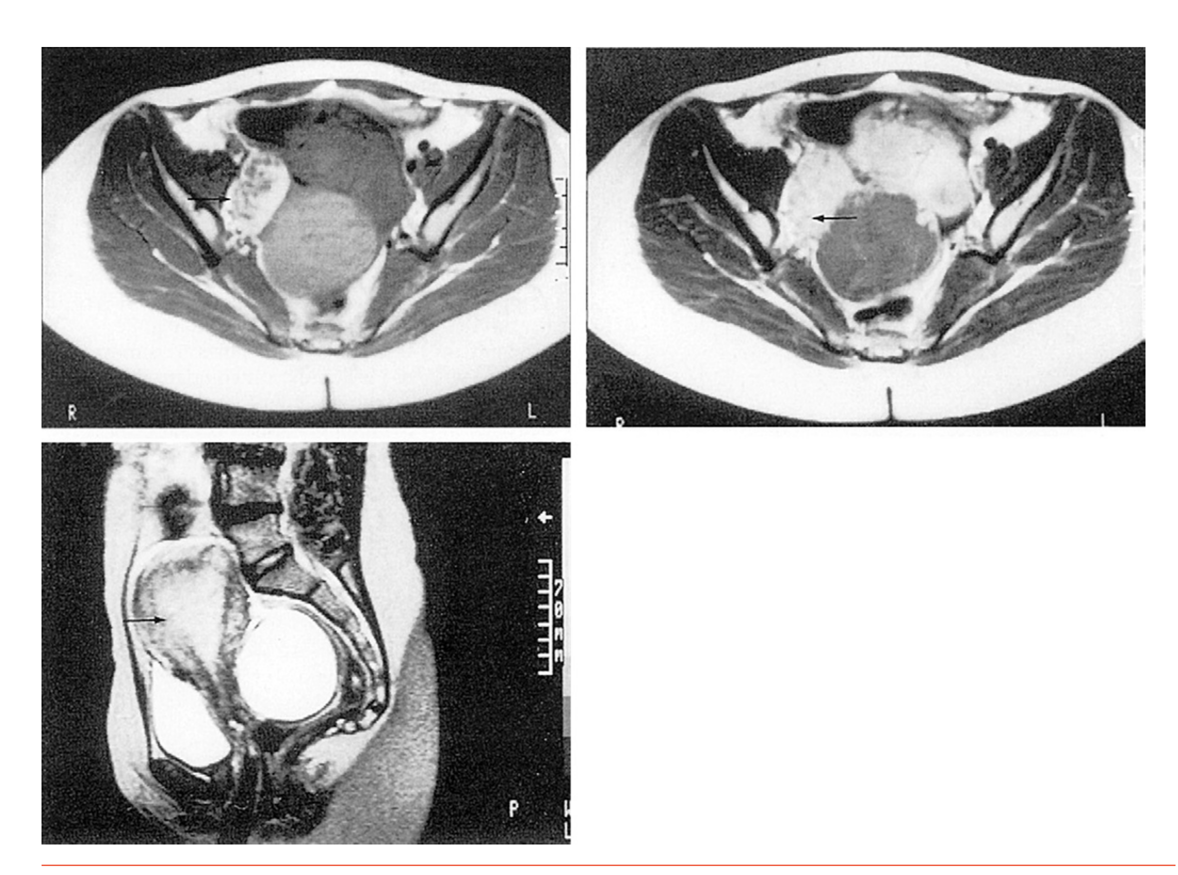


Fig. 153-3. IRM pelvienne. Cancer endométrioïde de l'ovaire avec envahissement de l'utérus.
Source : *IRM*, par D. Doyon *et al.* Masson, Paris, 2004.



Fig. 153-4. IRM pelvienne. Tératome ovarien mature kystique bilatéral.
Source : *IRM*, par D. Doyon *et al.* Masson, Paris, 2004.

Signes à l'IRM en faveur de la malignité

- Une portion solide et irrégulière.
- Des végétations exo- et endophytiques.
- Des cloisons épaisses et irrégulières.
- Une paroi épaisse prenant le contraste.
- Le tératome ovarien est hétérogène avec composante graisseuse interne en T1 et T2.
- Le cystadénocarcinome séreux présente une portion tissulaire irrégulière rehaussée après gadolinium, des végétations et des cloisons irrégulières.

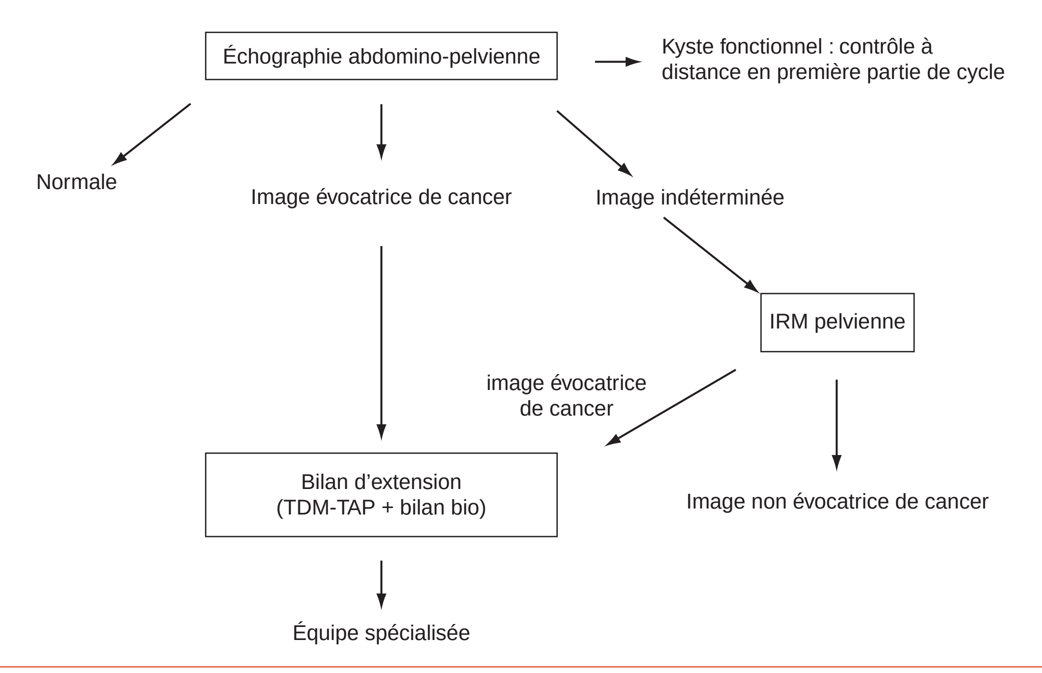


Fig. 153-5. Prise en charge initiale d'une masse annexielle.

- Si la masse annexielle est suspecte à l'imagerie, il faut réaliser un bilan d'extension.

- Le bilan d'extension d'un cancer de l'ovaire avant la chirurgie et/ou chimiothérapie comporte :
  - un scanner abdomino-pelvien ou mieux IRM abdomino-pelvienne ;
  - un scanner du thorax ;
  - un CA 125 sérique ;
  - un bilan hématologique, hépatique, rénal sérique, albumine, préalbumine ;
  - le TEP-TDM n'est pas recommandé en routine.

- Si la masse annexielle est suspecte à l'imagerie, il faut adresser la patiente à une équipe spécialisée dans la prise en charge des cancers gynécologiques :
  - soit la tumeur ovarienne apparaît non suspecte à l'imagerie : une cœlioscopie exploratrice à visée diagnostique est alors réalisée :
    - elle permet de confirmer la nature ovarienne de la masse,
    - elle permet un examen macroscopique de la tumeur ovarienne,
    - elle permet une exploration de la cavité abdominale et pelvienne,
    - elle permet une résection si la tumeur est non suspecte,
    - elle permet un prélèvement histologique pour examen extemporané si la masse est suspecte,
    - la conversion en laparotomie est réalisée si un cancer est confirmé ;
  - soit la tumeur ovarienne apparaît suspecte à l'imagerie : une laparotomie exploratrice à visée diagnostique est alors réalisée :
    - elle est réalisée par voie médiane,
    - un examen complet de la cavité abdominale est réalisé selon les recommandations internationales de gynécologie et d'obstétrique (FIGO) par un chirurgien entraîné,



- elle permet le diagnostic histologique définitif,
- une stadification complète doit être réalisée avec lavage péritonéal et biopsies systématiques du péritoine diaphragmatique, des gouttières paracoliques, du péritoine pelvien, et prélèvement ganglionnaire para-aortique et pelvien si la tumeur paraît confinée à l'ovaire.

Classification FIGO

Les adénocarcinomes de l'ovaire sont classés selon la classification de FIGO.

- Stade I : tumeur limitée aux ovaires :
  - IA : un ovaire ;
  - IB : deux ovaires ;
  - IC : rupture capsulaire, surface tumorale ou cytologie péritonéale positive.
- Stade II : extension pelvienne :
  - IIA : utérus, trompe ;
  - IIB : autre tissu pelvien ;
  - IIC : cytologie péritonéale positive, ascite.
- Stade III : extension abdominales et/ou adénopathies régionales :
  - IIIA : métastases péritonéales microscopiques ;
  - IIIB : métastases péritonéales macroscopiques < 2 cm ;
  - IIIC : métastases péritonéales macroscopiques > 2 cm ou atteinte ganglionnaire.
- Stade IV : métastase au-delà de la cavité péritonéale.



CONSENSUS

Stadification des cancers de l'ovaire (recommandations de l'INCA)

Une stadification complète doit être réalisée sous réserve des conditions d'opérabilité et doit comporter au minimum :

- une cytologie péritonéale ;
- des biopsies péritonéales multifocales incluant des biopsies des deux coupoles diaphragmatiques ;
- une omentectomie infracolique ;
- une lymphadénectomie pelvienne et para-aortique bilatérale ;
- une appendicectomie surtout dans les formes mucineuses ;
- s'il existe une suspicion de contamination pariétale lors d'une intervention diagnostique initiale, il est recommandé de réaliser une résection des orifices de trocarts de la zone de contamination pariétale potentielle.

V. PRONOSTIC

- Les facteurs pronostiques des cancers de l'ovaire sont :
  - 0 – l'importance du résidu tumoral après chirurgie ;
  - 0 – le stade FIGO ;
  - 0 – le grade histologique ;

– le type histologique : un type histologique autre que mucineux et à cellules claires est de meilleur pronostic ;
– l'état général ;
– l'âge : un âge jeune est de meilleur pronostic.

■ La survie à 5 ans tous stades confondus est de 45 % (*tableau 153-I*).

Tableau 153-I. Survie à 5 ans des tumeurs de l'ovaire

Stade	Localisé	Régional	À distance	Tous stades
Survie à 5 ans	95 %	70 %	30 %	45 %

VI. TRAITEMENT



Objectifs de la prise en charge

■ Établir le diagnostic et le type histologique du cancer.

■ Annoncer le diagnostic conformément aux préconisations du dispositif d'annonce.

■ Déterminer le stade de la maladie pour guider la prise en charge et le choix de la stratégie thérapeutique.

■ Rechercher les comorbidités et les contre-indications aux traitements.

■ Apporter l'information nécessaire afin que la patiente participe à sa prise en charge.

■ Conduire le traitement le plus adapté.

■ Prendre en charge les complications liées à la maladie ou aux traitements.

■ Préserver la qualité de vie et proposer un soutien à la patiente et à son entourage.

■ Accompagner la patiente dans l'acquisition et le maintien des compétences dont elle a besoin pour participer à sa prise en charge et gérer au mieux sa maladie.



CONSENSUS

Critères de qualité de la prise en charge (recommandations INCA)

■ La prise en charge thérapeutique est définie en accord avec la patiente sur la base de l'avis rendu en RCP et adressé à son médecin traitant.

■ Les indications sont établies en fonction notamment de l'histologie, du stade de la maladie, de l'état général de la patiente et des comorbidités éventuelles.

■ Elles sont discutées avec la patiente et font l'objet d'un accord mutuel, l'ensemble de ces éléments étant consigné dans le programme personnalisé de soins (PPS) qui lui est remis.

■ Le protocole de traitement prescrit doit être conforme à l'encadrement réglementaire des produits qu'il comprend.

■ La participation à des essais cliniques doit être encouragée dans le cadre de la loi relative aux recherches biomédicales n° 2004-806 du 9 août 2004.

■ Une symptomatologie douloureuse, un état nutritionnel précaire, une détresse psychologique, un contexte social défavorable à une prise en charge optimale doivent être systématiquement recherchés.

> ■ Pour les patientes âgées, une évaluation gériatrique, au mieux spécialisée, doit être proposée afin d'orienter la décision thérapeutique.
> ■ La chirurgie carcinologique gynécologique et la chimiothérapie doivent être réalisées au sein d'établissements disposant d'une autorisation pour l'activité de soins « traitement du cancer » selon le dispositif d'autorisation défini par l'article R. 6123-87 du Code de la santé publique.

- Stades précoces : Figo stade I :
  - la chirurgie est le premier temps du traitement :
    - l'objectif est dans cette situation l'exérèse tumorale complète et de réaliser une stadification complète de la maladie,
    - l'intervention standard minimale comprend une annexectomie bilatérale avec hystérectomie totale (femme ménopausée ou femme ne désirant plus d'enfant) par laparotomie médiane;
  - en cas de stadification incomplète lors d'une première intervention chirurgicale, une restadification chirurgicale doit être systématiquement proposée;
  - une chimiothérapie adjuvante peut être réalisée :
    - pas d'indication pour les stades FIGO IA/B bien différenciés, à histologie non à cellules claires,
    - pour les autres cas, une chimiothérapie adjuvante est indiquée,
    - en cas d'histologie non séreuse : trois cycles de carboplatine (AUC 5-7) associée au paclitaxel 175 mg/m^2,
    - pour les autres cas : six cycles de carboplatine ± paclitaxel.
- Stade avancé : FIGO stade II-IIIC :
  - l'objectif de la chirurgie est la résection complète (absence de résidu macroscopique);
  - si la résection complète ne peut être obtenue d'emblée, une chimiothérapie néo-adjuvante est réalisée : une chirurgie d'intervalle (entre 2 cures de chimiothérapie, au plus tard après la 3e cure) est ensuite envisagée, avec objectif de réaliser une résection complète;
  - si la réduction tumorale est incomplète lors d'une première intervention, une reprise chirurgicale pour obtenir une résection complète avant ou en cours de chimiothérapie (après 3 cures si réponse) est réalisée;
  - voie d'abord médiane :
    - annexectomie bilatérale avec exérèse complète des pédicules lombo-ovariens,
    - hystérectomie totale avec fermeture vaginale,
    - omentectomie complète infragastrique,
    - appendicectomie,
    - des exérèses complémentaires peuvent être réalisées pour y parvenir : exérèse en bloc du tractus génital et du recto-sigmoïde; exérèse digestive (les exérèses digestives verront leurs continuités rétablies d'emblée, sous couvert ou non d'une stomie de protection temporaire); péritonectomie ± résections diaphragmatiques; splénectomie; chimiothérapie.

- Stade métastatique à distance : FIGO stade IV :
  - la chirurgie :
    - il n'y a pas de preuve de l'intérêt d'une chirurgie de cytoréduction dans cette indication,
    - chez les femmes jeunes en bon état général avec un épanchement pleural comme seul site métastatique une chirurgie pelvienne peut être envisagée ;
  - la chimiothérapie :
    - en l'absence de chirurgie, après confirmation histologique sur une biopsie, 6 cycles de chimiothérapie par carboplatine-paclitaxel,
    - pas de traitement de maintenance systématique au-delà des 6 cycles initiaux,
    - l'efficacité de la chimiothérapie sera évaluée cliniquement mais aussi biologiquement par le CA 125 dont l'évolution est corrélée à la survie,
    - si le scanner initial était anormal, il sera répété après 6 cycles à moins de l'absence de réponse biologique ; dans ce cas, il sera réalisé plus tôt,
    - si le scanner initial était normal, il ne sera pas répété à moins d'une progression biologique ou clinique.

VII. SURVEILLANCE

Objectifs de la surveillance

- Détecter les récidives locales ou à distance.
- Détecter des effets indésirables liés au traitement.
- Évaluer le retentissement du cancer et des traitements sur la qualité de vie.
- Organiser les soins de support nécessaires.
- Faciliter la réinsertion socioprofessionnelle

- La surveillance comme pour les autres cancers est multidisciplinaire.
- La fréquence est d'une consultation tous les 4 mois pendant 2 ans puis tous les 6 mois pendant 3 ans puis annuelle :
  - un interrogatoire et un examen clinique comprenant un examen pelvien ;
  - le dosage du CA 125 ou d'autres marqueurs si initialement élevés ;
  - aucun examen radiologique systématique, hormis une échographie pelvienne sus-pubienne et endovaginale pour les patientes ayant bénéficié d'un traitement conservateur ;
  - les examens radiologiques seront réalisés en cas de symptômes.
- Ne pas oublier devant un diagnostic de cancer de l'ovaire, la recherche d'une mutation BRCA1 ou 2 doit être proposée :
  - chez toutes les femmes atteintes d'un cancer de l'ovaire, isolé ou familial, survenu avant 70 ans à l'exclusion des tumeurs frontières, des cancers mucineux et des cancers non épithéliaux ;
  - chez les femmes atteintes d'un cancer de l'ovaire survenu à ou après 70 ans ayant un(e) apparenté(e) de premier degré, voire de second degré si l'intermédiaire est un homme, atteint(e) de cancer du sein ou de l'ovaire.

Fiche **Dernier tour**

Tumeurs de l'ovaire

Épidémiologie

- Les cancers épithéliaux sont les tumeurs malignes les plus fréquentes de l'ovaire.
- Les cancers épithéliaux de l'ovaire surviennent préférentiellement chez la femme ménopausée.
- Les tumeurs germinales surviennent essentiellement chez la femme jeune.
- La majorité des cancers épithéliaux est diagnostiquée à un stade avancé expliquant leur pronostic sombre. Les tumeurs germinales et des cordons sont le plus souvent diagnostiquées à un stade précoce et ont donc un meilleur pronostic.

Anatomopathologie

- La forme la plus fréquente est l'adénocarcinome séreux **0** (*tableau 153-II*).
- En cas de tumeur mucineuse, il faut rechercher une tumeur digestive.
- Chez la femme jeune, il s'agit le plus souvent d'une tumeur germinale.
- Les mutations de BRCA1/2 sont impliquées dans les cancers de l'ovaire héréditaires (cancer du sein associé) **0**.

Tableau 153-II. Anatomopathologie des tumeurs de l'ovaire

	Adénocarcinomes	Tumeurs germinales	TSC	Métastases
Type histologique	Séreux +++ Mucineux Endométroïde À cellules claires À cellules transitionnelles	Dysgerminomes Tératome Choriocarcinome Tumeur vitelline Carcinome embryonnaire	Granulosa ++ Sertoli-Leydig ++ Thécome Fibrome Fibrosarcome	Sein Côlon Estomac Endomètre Col utérus
Marqueurs	CA 125 : séreux Ca19-9 : mucineux	hCG : dysgerminomes, choriocarcinome AFP : tumeur vitelline LDH : toutes	Inhibine B, AMH, œstradiol : granulosa Testostérone, androstenodione : Sertoli-Leydig	Selon primitif
Âge	60 ans	Femme jeune	Variable	Non spécifique
Signes spécifiques	Aucun : signes pelviens locorégionaux	Rapidité de l'évolution	Virilisation : Sertoli-Leydig Métrorragies post-ménopause : granulosa	Non
Évolution	Variable	Rapide Très chimiosensible	Lente	Selon primitif
Traitement	Annexectomie bilatérale + hystérectomie + stadification complète Chimiothérapie Stade ≥ IC ou grade 3 ou type cellule claire	Annexectomie unilatérale ± chimiothérapie	Conservateur ou non conservateur en fonction de l'âge et stade	Selon primitif

TSC, tumeurs du stroma et des cordons sexuels.

Fiche Dernier tour

Diagnostic

■ Circonstances de découverte : signes non spécifiques (douleur pelvienne, métrorragies, trouble du cycle, altération de l'état général, apparition d'une masse pelvienne).

■ Stratégie diagnostique :
– dans un premier temps, on élimine les masses pelviennes non ovariennes : fibrome utérin, cancer utérin, hydrosalpinx, pyosalpinx, cancer de la trompe, rhabdomyosarcome de la sphère génitale, tumeur appendiculaire ou colique évoluée, tumeur osseuse du bassin ;
– puis on détermine le caractère suspect de la masse annexielle ;
– interrogatoire : antécédents personnels et familiaux de cancer (en particulier de cancer du sein ou de l'ovaire évoquant une mutation BRCA1 ou 2, cancer de l'endomètre ou du côlon évoquant un syndrome de Lynch), les comorbidités, histoire de la maladie ;
– examen clinique complet avec examen abdominal, les touchers pelviens (vaginal et rectal), la palpation des aires ganglionnaires ;
– bilan paraclinique :
  • échographie abdomino-pelvienne par voie sus-pubienne et endovaginale O, IRM pelvienne avec injection si doute O, pas de TDM pour le diagnostic, dosage du CA 125 O, Ca19-9, HCG, AFP ;
  • bilan mammaire (échographie mammaire + mammographie) et digestif (fibroscopie haute + coloscopie) si doute sur une métastase d'un autre primitif.

Signes échographiques en faveur de la malignité

■ L'hétérogénéité : aspect de kyste complexe avec des éléments kystiques et solides.
■ Des cloisons intrakystiques O.
■ Des végétations intrakystiques O.
■ Une paroi épaisse.
■ Une taille > 5 cm et surtout > 10 cm.

■ Le diagnostic de certitude est histologique et porté sur prélèvement histologique obtenu sur :
– la pièce opératoire en cas de masse suspecte ;
– une biopsie péritonéale radioguidée ou effectuée sous cœlioscopie en cas de carcinose péritonéale à l'imagerie ;
– toute ponction cytologique par voie abdominale ou voie vaginale d'une masse ovarienne solide ou mixte est contre-indiquée (risque de dissémination) O.

Prise en charge

■ La prise en charge pluridisciplinaire (*fig. 153-6*) doit être réalisée sans tarder par une équipe spécialisée au sein d'un établissement autorisé pour la chirurgie des cancers gynécologiques.

■ La chirurgie est le premier temps du traitement O. Son objectif est la résection complète des lésions cancéreuses.

■ L'absence de résidu tumoral est le principal facteur de pronostic puis le stade FIGO puis le grade histologique.

■ Si la chirurgie n'est pas envisageable d'emblée, une chimiothérapie néoadjuvante doit être réalisée.

■ Une chimiothérapie adjuvante est réalisée pour tous les stades sauf les stades IA grade 1 avec histologie non à cellules claires.

Fiche Dernier tour

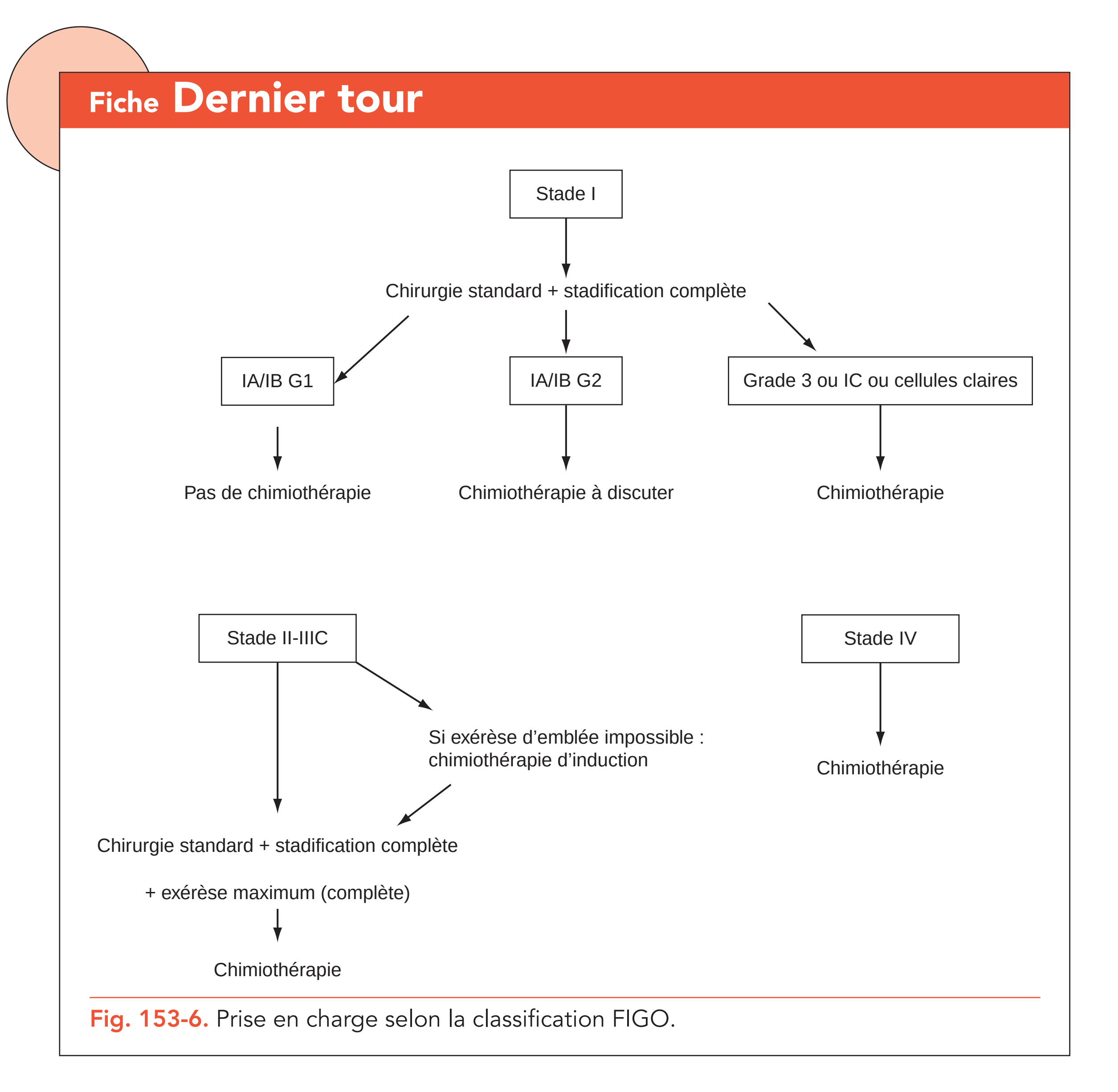


Fig. 153-6. Prise en charge selon la classification FIGO.

ITEM 154

Tumeurs des os, primitives et secondaires

	Tour 1	Tour 2	Tour 3	Dernier tour
Date				

OBJECTIF

- Diagnostiquer une tumeur des os primitive et secondaire.

LIENS TRANSVERSAUX

- ITEM 138 Cancer : épidémiologie, cancérogenèse, développement tumoral, classification.
- ITEM 139 Facteurs de risque, prévention, dépistage des cancers.
- ITEM 140 Diagnostic des cancers.
- ITEM 141 Traitement des cancers.
- ITEM 142 Prise en charge et accompagnement d'un malade cancéreux.
- ITEM 299 Boiterie et troubles de la démarche chez l'enfant.
- ITEM 306 Douleur des membres et des extrémités.
- ITEM 307 Douleur et épanchement articulaire.
- ITEM 319 Hypercalcémie (avec le traitement).

CONSENSUS 

- Recommandations européennes. www.esmo.org
- Radiothérapie de l'ostéosarcome chez l'enfant. Standards, options, recommandations, 2004. http://www.sor-cancer.fr/index.php?tg=fileman&idx=get&inl=1&id=2&gr=Y&path=Peau+et+tissu+de+soutien%2Fosteosarcome&file=EPC_PTS_Osteosarcome-Radiotherapie_int.pdf

POUR COMPRENDRE…

- Les tumeurs osseuses sont rares.
- Les tumeurs osseuses peuvent être bénignes, malignes primitives ou malignes secondaires à un autre cancer.
- Chez l'enfant et l'adolescent, les tumeurs malignes primitives prédominent.
- Chez l'adulte, les tumeurs bénignes prédominent. Si la tumeur est maligne, il s'agit dans l'immense majorité des cas d'une métastase d'un autre cancer.
- En cas de suspicion de tumeur primitive, un diagnostic histologique est indispensable à la poursuite de la prise en charge.

- En cas de forte suspicion de localisation secondaire (primitif connu, lésions évocatrices), le diagnostic histologique est superflu, mais le traitement symptomatique est indispensable.
- Tumeurs osseuses malignes primitives :
  - 200 à 300 nouveaux cas chaque année en France ;
  - 10 nouveaux cas par an et par million d'habitant aux États-Unis.
- Tumeurs osseuses malignes secondaires :
  - 50 % des cancers du sein ;
  - 25 % des cancers du poumon ;
  - 5 % des cancers colorectaux.

I. CANCERS OSSEUX PRIMITIFS

A. Épidémiologie ITEM 138

- **Tumeurs rares :**
  - incidence Europe et États-Unis > Asie et Afrique ;
  - incidence 10 cas/million d'habitant/an aux États-Unis ;
  - variable selon les histologies.
- **Ostéosarcome :**
  - 30 % des tumeurs osseuses primitives ;
  - en France :
    - incidence maximale entre 10 et 30 ans,
    - 150 à 200 cas/an,
    - sex-ratio ≈ 1.
- **Chondrosarcome :**
  - 25 % des tumeurs osseuses primitives ;
  - en France :
    - incidence maximale après 40 ans,
    - 150 cas/an,
    - sex-ratio ≈ 1.
- **Tumeur d'Ewing :**
  - 10 % des tumeurs osseuses primitives ;
  - en France :
    - incidence maximale avant 10 ans,
    - 100 cas/an,
    - sex-ratio ≈ 1.

B. Pathogénie

1. Facteurs de risque ITEM 139

- **Ostéosarcome** :
  - le plus souvent aucun facteur de risque spécifique n'est retrouvé ;
  - irradiation : délai moyen de 5 ans, lien avec la dose reçue ;
  - maladie de Paget : 5 % des ostéosarcomes sont développés sur une maladie de Paget préexistante ;

- syndrome de Li-Fraumeni :
  - mutation du gène *TP53* qui code la proteine P53,
  - forme familiale (transmission autosomique dominante),
  - mutation *de novo* possible,
  - prédisposition à de nombreux types de cancers, dont la plupart des sarcomes ;
- rétinoblastome :
  - mutation du gène *Rb*,
  - forme familiale,
  - transmission autosomique récessive pour le rétinoblastome, tumeurs ophtalmiques de l'enfant,
  - la forme hétérozygote suffit à augmenter le risque d'ostéosarcome.

■ **Chondrosarcome** :
- le plus souvent aucun facteur de risque spécifique n'est retrouvé ;
- les formes centro-osseuses peuvent s'inscrire dans le cadre d'une enchondromatose (maladie d'Ollier) :
  - tumeurs intra-osseuses cartilagineuses multiples développées à proximité des cartilages de croissance,
  - cas isolés,
  - évolution pendant la croissance,
  - risque de dégénérescence à l'âge adulte ;
- les formes extra-osseuses peuvent s'inscrire dans le cadre d'une maladie exostosante :
  - maladie caractérisée par le développement de tumeurs bénignes (exostoses ou ostéochondromes), qui peuvent concerner tout le squelette,
  - transmission autosomique dominante, 1/50 000 naissances,
  - évolution pendant la croissance, puis quiescence à l'âge adulte,
  - risque de dégénérescence à l'âge adulte.

■ **Tumeur d'Ewing** : aucun facteur de risque n'a été identifié.

2. Génétique

■ Ostéosarcome :
- le plus souvent aucune mutation spécifique n'est retrouvée ;
- Li-Fraumeni : mutation de *TP53* ;
- rétinoblastome : mutation de *Rb*.

■ Chondrosarcome :
- le plus souvent aucune mutation spécifique n'est retrouvée ;
- endochondromatose d'Ollier : mutations de *PTHR1* ;
- maladie exostosante : mutations de *EXT1* et *EXT2*.

■ Tumeur d'Ewing :
- il ne s'agit pas d'un sarcome, mais d'une forme indifférenciée de tumeur neuroectodermique primitive (PNET) ;
- présence constante d'une translocation spécifique t(11;22)(q24;q12).
- présence du gène de fusion *EWS/Fli1* et de la protéine CD99 ;
- expression importante pour le diagnostic et pour les recherches en cours.

O La tumeur d'Ewing ne correspond pas à un sarcome mais à une forme indifférenciée de tumeur neuro-ectodermique primitive (PNET), caractérisée par la présence d'une translocation t(11;22)(q24;q12).

3. Histoire naturelle

- Naissance : les tumeurs osseuses naissent des ostéoblastes (ostéosarcome), chondroblastes (chondrosarcome), voire de cellules dérivées des crêtes neurales (Ewing).
- Atteinte osseuse (ostéosarcome, chondrosarcome)
  - **métaphyse des os longs (+++)** ;
  - destruction de l'os ;
  - **atteinte de la corticale → douleurs (+++)** ;
  - rupture de la corticale et atteinte des tissus mous.
- Atteinte médullaire (Ewing) :
  - médullaire des os plats, voire diaphyse des os longs ;
  - la tumeur d'Ewing naît de la moelle osseuse ;
  - extension médullaire fréquente ;
  - extension locale extra-osseuse fréquente.
- Pas ou peu d'extension lymphatique.
- Extension hématogène :
  - métastases fréquentes ;
  - ostéosarcome : métastases pulmonaires précoces ;
  - Ewing : métastases pulmonaires, osseuses, médullaires.

C. Anatomopathologie

1. Ostéosarcome

- Macroscopie :
  - atteinte des os longs : fémur, tibia, humérus ;
  - développement sur les points de croissance métaphysaires.
- Microscopie :
  - décalcification longue mais indispensable ;
  - prolifération cellulaire hétérogène ;
  - synthèse variable de substance ostéoïde ;
  - formes ostéogéniques, chondroblastiques, anaplasiques, fibroblastiques, télangiectasiques, etc.
- Grade histologique selon Broders : de grade 1 (peu agressif) à grade 4 (très agressif).

2. Chondrosarcome

- Macroscopie : partie proximale des os longs, squelette pelvien.
- Microscopie :
  - prolifération cellulaire hétérogène ;
  - synthèse de cartilage tumoral malin.
- Grade histologique selon O'Neal et Ackerman : de grade 1 (peu agressif) à grade 3 (agressif).

3. Tumeurs d'Ewing

- Macroscopie : bassin, os plats, diaphyse des os longs, côtes.
- Microscopie :
  - tumeurs à petites cellules rondes, monomorphes, à rapport nucléocytoplasmique élevé ;
  - stroma pauvre, aucune production osseuse ou cartilagineuse.
- Immunohistochimie : NSE+, prot S100+.

- Les PNET (*primitive neuroectodermal tumors*) :
  - probablement originaires du système parasympathique, plus précisément des neurones post-ganglionnaires parasympathiques à médiation cholinergique ;
  - comprennent :
    - neuroblastome,
    - médulloblastome,
    - tumeur d'Ewing.
- Les tumeurs malignes à petites cellules rondes :
  - caractéristiques morphologiques ;
  - comprennent :
    - neuroblastome,
    - rhabdomyosarcome,
    - tumeur d'Ewing,
    - certains lymphomes.

D. Diagnostic ITEMS 299, 306, 307, 319

1. Circonstances de découverte

- **Douleur le plus souvent révélatrice** :
  - unilatérale ;
  - inflammatoire ;
  - insomniante.
- Signes locaux :
  - déformation d'un os ou d'un membre ;
  - tuméfaction visible ;
  - signes inflammatoires locaux ;
  - fracture pathologique possible mais rare.
- Signes généraux :
  - en cas de tumeur d'Ewing surtout ;
  - l'altération de l'état général et l'extension métastatique ne sont que rarement à l'origine du diagnostic ;
  - les syndromes paranéoplasiques sont exceptionnels.
- Découverte fortuite lors d'un bilan en l'absence de symptômes (clichés radiologiques pour un traumatisme bénin, médecine du travail).
- En France, aucun protocole de dépistage systématique n'est actuellement validé dans la population générale pour les tumeurs osseuses primitives. 0

2. Examen clinique

- Examen orthopédique et rhumatologique complet, dont palpation de l'ensemble du squelette osseux et des articulations.
- Examen général : une appréciation précise de l'état général du patient est indispensable afin de déterminer la thérapeutique la mieux adaptée à son terrain.
- **L'âge est un argument d'orientation important :**
  - avant 5 ans : métastase d'un neuroblastome ;
  - entre 5 ans et 15 ans : ostéosarcome ou sarcome d'Ewing ;
  - entre 15 et 40 ans : ostéosarcome ;
  - après 40 ans : métastase d'un autre cancer, myélome ou chondrosarcome.

3. Imagerie locale

a) Radiographies standard

- Radiographies standard, de face et de profil, systématiques.
- Images indirectes aspécifiques :
  - ostéolyse à limites floues ;
  - rupture corticale, avec présence d'un éperon à la jonction corticale saine/rompue ;
  - apposition périoste dite « en bulbe d'oignon » ;
  - envahissement des parties molles, calcifications radiaires « en feu d'herbe ».
- Images directes :
  - ostéosarcome : construction osseuse inhomogène ;
  - chondrosarcome : masse lytique parsemée de calcifications punctiformes ;
  - tumeur d'Ewing : appositions périostes marquées et étendues.
- Examens peu précis pour le squelette axial (rachis, bassin).

O
- Une radiographie standard normale ne permet pas d'éliminer un cancer des os.

b) TDM

TDM osseuse :

- réalisée à l'aide d'un scanner multibarrette, acquisition spiralée sans puis avec injection de produit de contraste, en fenêtre tissulaire puis osseuse ;
- précise l'extension osseuse de la tumeur.

c) IRM

IRM des tissus mous :

- offre une meilleure sensibilité dans l'étude des parties molles et de la moelle osseuse ;
- précise l'extension extra-osseuse de la tumeur : extension aux structures de voisinage et à la médullaire osseuse.

4. Diagnostic histologique

O
- L'histologie est indispensable pour confirmer la nature cancéreuse de la tumeur osseuse et planifier son traitement.
- **Cependant cette histologie doit être réalisée dans un centre expert** :
  - pour que le geste diagnostique tienne compte de l'intervention chirurgicale future ;
  - pour que les lames histologiques soient lues par un anatomopathologiste expérimenté. O

a) Ponction sous scanner

La ponction sous scanner n'est pas recommandée dans les tumeurs osseuses :

- dureté de l'os à biopsier ;
- manque de matériel pour les études histologiques ou moléculaires ;
- risque de dissémination sur le trajet de l'aiguille.

b) Exploration chirurgicale

- À préférer aux biopsies sous scanner (+++).
- Les interventions étant réalisées sous anesthésie générale au bloc opératoire.
- Incision guidée par :
  - le choix de l'intervention curatrice secondaire ;
  - la nécessité de ne traverser qu'un seul compartiment anatomique ;
  - la possibilité de prélever de l'os tumoral et des tissus mous péritumoraux ;
  - la possibilité de réséquer la cicatrice au cours de la seconde intervention.

c) Marqueurs sériques

Aucun marqueur sérique n'est actuellement validé dans le diagnostic initial ou le suivi d'un patient atteint d'un cancer osseux. 0

5. Bilan d'extension

- Scintigraphie osseuse :
  - systématique ;
  - retrouve une hyperfixation intense sur la tumeur ;
  - recherche d'autres foyers suspects ;
  - permet de caractériser les images parfois ambiguës de l'IRM.
- TDM thoracique avec injection de produit de contraste :
  - systématique ;
  - à la recherche de métastases pulmonaires, fréquentes et précoces.
- TDM cérébrale et abdomino-pelvienne : en fonction des points d'appel cliniques.
- Dans le cadre particulier du sarcome d'Ewing :
  - biopsie ostéomédullaire ;
  - VS, CRP ;
  - phosphatase alcalines, LDH.

6. Classification

a) Ostéosarcome et chondrosarcome

Le bilan d'extension des tumeurs osseuses primitives conduit à une classification cTNM en fonction de l'extension de la tumeur primitive, des adénopathies régionales et d'éventuelles métastases à distance.

- **Classification TNM des tumeurs osseuses primitives :**
  - **T : tumeur primitive :**
    - Tx : tumeur ne peut être évaluée,
    - T0 : pas d'évidence de tumeur primitive,
    - Tis : carcinome *in situ*,
    - T1 : tumeur limitée par la corticale osseuse, de taille < 8 cm,
    - T2 : tumeur franchissant la corticale osseuse ou de taille > 8 cm,
    - T3 : tumeur discontinue dans la pièce osseuse siège de la maladie primitive ;

- **N : ganglions lymphatiques régionaux :**
  - Nx : les ganglions ne peuvent pas être évalués,
  - N0 : pas de métastase ganglionnaire lymphatique régionale,
  - N1 : métastase dans les ganglions lymphatiques péritumoraux ;
- **M : métastase à distance :**
  - Mx : les métastases à distance n'ont pas pu être évaluées,
  - M0 : absence de métastase à distance,
  - M1 : métastase à distance.

■ **Classification par grade histologique :**
- G1 : sarcome bien différencié ;
- G2 : sarcome moyennement différencié ;
- G3 : sarcome peu différencié ;
- G4 : sarcome indifférencié.

■ **Classification par stade :** *tableau 154-I.*

Tableau 154-I. Classification par stade des tumeurs osseuses primitives

Stade IA	G1, 2	T1	N0	M0
Stade IB	G1, 2	T2	N0	M0
Stade IIA	G3, 4	T1	N0	M0
Stade IIB	G3, 4	T2	N0	M0
Stade IIIA	Tous G	T3	N0	M0
Stade IIIB	Tous G	Envahissement des parties molles	N0	M0
Stade IV	Tous G	Tous T	Tous N	M1

■ **Autres facteurs de mauvais pronostic** :
- survenue avant 12 ans ou après 21 ans ;
- atteinte du squelette axial ;
- réponse à la chimiothérapie néoadjuvante : les mauvais répondeurs (nécrose < 50 %) ont un pronostic péjoratif.

b) Tumeurs d'Ewing

■ **Facteurs de mauvais pronostic supplémentaires dans les tumeurs d'Ewing** :
- présence de fièvre au diagnostic ;
- niveau de LDH.

7. Diagnostic différentiel ITEMS 299, 306, 307, 319

a) Diagnostic différentiel d'une tumeur osseuse

■ Tumeur osseuse maligne secondaire.

■ Tumeur osseuse bénigne : nombreux types histologiques. On distinguera schématiquement :
- 1 : fibrome non ossifiant : le plus fréquent, lésion de métaplasie fibreuse développée au niveau d'une corticale diaphysaire. Adolescent. Le plus souvent asymptomatique. Aucun traitement nécessaire ;

– 2 : exostose ostéogénique (25 %) : fabrication osseuse anormale au niveau des cartilages de croissance. Adolescent. Saillies osseuses douloureuses. Résection chirurgicale si gênante;
– 3 : ostéome ostéoïde (12 %) : lésion ostéogénique entourée d'une ostéocondensation réactionnelle. Jeune adulte. Douleurs nocturnes. Résection chirurgicale si gênante;
– 4 : chondrome (10 %) : lésion cartilagineuse. Jeune adulte. Douleurs ou fractures pathologiques. Curetage-comblement chirurgical selon la taille;
– 5 : dysplasie fibreuse (7 %) : lésion congénitale ou l'os normal est remplacé par une métaplasie fibreuse. Jeune adulte. Douleurs, déformations ou fractures. Biphosphonates ou chirurgie en cas de risque fracturaire.

- Cal osseux sur fracture ancienne.

b) Diagnostic différentiel d'une tumeur des tissus mous

- Sarcome des tissus mous :
  - histiocytofibrosarcome;
  - liposarcome;
  - rhabdomyosarcome;
  - léiomyosarcome;
  - fibrosarcomes;
  - schwannomes malins…
- Tumeurs bénignes des tissus mous :
  - kyste synovial;
  - lipome superficiel;
  - abcès;
  - hématome…

- Les tumeurs osseuses primitives malignes sont des tumeurs rares, engageant le pronostic fonctionnel et le pronostic vital d'adultes souvent jeunes.
- Toute suspicion clinique et radiologique de tumeurs osseuses primitives malignes doit faire adresser le patient dans un centre de référence, qui déterminera la meilleure attitude diagnostique (biopsie chirurgicale) et thérapeutique. O

8. Bilan préthérapeutique

a) Bilan d'opérabilité

- Clinique, dont performance status de l'OMS et échelle de Karnofsky.
- Bilan pré-anesthésique : est-ce que le patient peut supporter une anesthésie générale?
  - bilan biologique standard, dont NFS, ionogramme, hémostase, groupe, Rhésus, RAI;
  - ECG, radiographie thoracique récente.

b) Bilan préchimiothérapie

- Clinique, dont performance status de l'OMS et échelle de Karnofsky.
- Bilan biologique standard, dont NFS, ionogramme, bilan hépatique.

- ECG, échographie cardiaque.
- Recherche de foyers infectieux (examen ORL, radiographie thoracique récente, ECBU).

c) Bilan préradiothérapie

- Clinique, dont *performance status* de l'OMS et échelle de Karnofsky.
- Bilan biologique standard, dont NFS, ionogramme, bilan hépatique.

E. Principes de l'attitude thérapeutique ITEM 141

1. Chimiothérapie

- La chimiothérapie préopératoire est quasi constante dans les tumeurs osseuses malignes primitives.
- La chirurgie permet alors d'effectuer une exérèse complète de la lésion et de juger de la réponse de la tumeur à la chimiothérapie néoadjuvante.
- En fonction de cette réponse et des marges de résection chirurgicale, le patient pourra bénéficier d'une chimiothérapie adjuvante et/ou d'une radiothérapie complémentaire.

2. Exérèse chirurgicale

- Le but de la chirurgie est de réaliser une résection complète de la tumeur, au besoin en élargissant la résection aux structures adjacentes envahies.
- Les marges d'exérèse dépendent de l'histologie et du grade de la tumeur osseuse maligne primitive.



3. Radiothérapie externe

La radiothérapie externe est réservée :

- aux résections incomplètes ;
- au traitement symptomatique de localisations douloureuses ou à risque fracturaire.

4. Thérapies ciblées

Aucune thérapie ciblée n'est disponible en dehors d'essais précoces.

5. Traitements symptomatiques

- Antalgiques.
- Kinésithérapie motrice.
- Radiothérapie à visée antalgique.
- Chirurgie ou radiothérapie en cas de risque fracturaire élevé.
- Déclaration d'affection de longue durée (ALD 30) justifiant la prise en charge à 100 %.

F. Évolution et surveillance ITEM 142

1. Évolution et pronostic

a) Ostéosarcome et chondrosarcome

- Cancer de bon pronostic en l'absence de métastases.
- Survie de 70 à 80 % à 5 ans.
- Sans amputation pour la plupart des patients.

b) Tumeur d'Ewing

- Cancer de mauvais pronostic.
- Survie prolongée dans 65 % des cas chez l'enfant, 40 % chez l'adulte.

2. Surveillance

a) *En cas de traitement à visée curative*

- Rythme : trimestriel pendant 2 ans, puis annuel.
- Durée : surveillance à vie.
- Examens : clinique, radiographie standard, scanner thoracique.
- Traitement symptomatique parfois prolongé (douleurs postopératoires).

b) *En cas de traitement non curatif*

- Rythme : bilan après 2 à 4 cycles de chimiothérapie, puis réévaluation.
- Examens : clinique, radiographie standard, TDM et IRM, scanner thoracique et selon point d'appel (IRM cérébrale et médullaire, etc.).
- Après échec du traitement initial, des modifications thérapeutiques sont possibles (chimiothérapie de seconde ligne, essais thérapeutiques, soins de support).

 **CONSENSUS**

Standards, options et recommandations pour l'irradiation des ostéosarcomes de l'enfant

Irradiation locale exclusive à visée curative

Excepté en cas de tumeur non accessible à la chirurgie ou de refus de la chirurgie, l'irradiation locale exclusive à visée curative n'est pas indiquée dans le traitement de l'ostéosarcome en première intention (standard, niveau de preuve D) ou dans le traitement des récidives locales opérables (standard, accord d'experts).

Concernant les modalités de l'irradiation locale exclusive à visée curative

- En cas de tumeur non accessible à la chirurgie ou de refus de celle-ci, la dose totale d'irradiation pour le traitement des ostéosarcomes doit être supérieure à 60 Gy, en fractionnement classique (2 Gy par séance, 5 jours par semaine) (standard, accord d'experts).
- Le volume cible irradié doit être constitué :
  - en cas d'irradiation des os longs : du volume tumoral, associé à une marge de 4 à 5 cm de part et d'autre de la tumeur dans le sens crânio-caudal et à une marge de 3 cm de part et d'autre en latéral (standard, accord d'experts). En l'absence d'envahissement tumoral, l'irradiation respecte la ou les articulations jouxtant la tumeur (standard, accord d'experts). L'irradiation circulaire au niveau des membres doit toujours être évitée (standard, accord d'experts) ;
  - en cas d'irradiation des os plats : de l'ensemble de l'os, si possible, associé à une marge de sécurité de 3 cm (standard, accord d'experts).
- Utiliser de préférence l'association photonthérapie et neutronthérapie (option, niveau de preuve D) à une photonthérapie seule (option, accord d'experts).

Irradiation locale adjuvante

Excepté en cas de résection chirurgicale R1 ou R2 non réopérable, l'irradiation locale adjuvante prophylactique n'est pas indiquée dans le traitement de l'ostéosarcome après chimiothérapie (néoadjuvante et/ou adjuvante) et chirurgie complète macro- et microscopique (standard, niveau de preuve D). Les standards et options concernant les modalités de l'irradiation locale adjuvante sont le mêmes que ceux établis pour l'irradiation locale exclusive à visée curative (*cf.* supra).

Irradiation pulmonaire prophylactique

L'irradiation pulmonaire totale prophylactique n'est pas indiquée dans le traitement de l'ostéosarcome non métastatique (standard, niveau de preuve C).

Radiothérapie métabolique à base de 153Sm-EDTMP

La radiothérapie métabolique à visée antalgique, utilisant le samarium-153-éthylène diamine tétraméthylène phosphonate (153Sm-EDTMP) peut être proposée aux patients atteints d'ostéosarcomes métastatiques douloureux ou en récidive avec localisations osseuses non accessibles aux traitements locaux (chirurgie, radiothérapie externe) (option, niveau de preuve D). Un support de cellules souches périphériques est souhaitable pour limiter les risques de toxicité hématologique sévère (option, niveau de preuve D).

II. TUMEURS OSSEUSES SECONDAIRES

A. Épidémiologie

Site métastatique le plus fréquent, devant les localisations pulmonaires.

B. Pathogénie et anatomopathologie

- Métastase par dissémination hématogène dans tous les cas : carcinomes de tous les sites possibles : poumon, prostate, rein, sein, thyroïde, côlon, ORL, testicule, mélanome…
- Les métastases osseuses sont le signe d'une dissémination de la maladie.

- Les tumeurs primitives les plus ostéophiles sont :
  - sein (70 % des carcinomes mammaires donnent des métastases osseuses);
  - poumon (33 %);
  - rein (24 %);
  - côlon + rectum (23 %);
  - pancréas (13 %).
- La thyroïde est une localisation primitive classique, mais pas très fréquente.

C. Diagnostic

1. Circonstances de découverte

- Découverte dans le suivi d'un cancer primitif connu le plus souvent.
- Découverte fortuite possible d'un primitif inconnu sur des symptômes rhumatologiques prédominants.
- Symptômes rhumatologiques :
  - douleurs inflammatoires directes surtout;
  - douleurs radiculaires possibles.
- Complications :
  - fracture pathologique;
  - tassement vertébral;
  - compression médullaire;
  - hypercalcémie.

2. Diagnostic

- Examen rhumatologique complet.
- Examen général à la recherche du primitif si inconnu.
- Radiographies standard de face et de profil :
  - image ostéolytique, unique ou multiple, éventuellement associée à une rupture de la corticale, voire une fracture pathologique ;
  - image ostéocondensante.
- La scintigraphie osseuse permet de rechercher d'autres localisations hyperfixantes, orientant fortement vers le diagnostic d'atteinte secondaire.
- TDM ou IRM centrées sur la lésion en cas de doute diagnostique.
- La suite de la prise en charge dépendra du contexte clinique.

3. Si le primitif est connu

- La prise en charge diagnostique s'inscrit dans le cadre du cancer primitif.
- La FDG-TEP avec image de fusion TEP-TDM : caractérise l'activité métabolique de chaque localisation, permettant d'évaluer son évolutivité en cas de métastase d'un primitif en cours de traitement.

4. Si le primitif n'est pas connu

- La FDG-TEP avec image de fusion TEP-TDM :
  - caractérise l'activité métabolique de chaque localisation ;
  - recherche une localisation primitive passée inaperçue..
- Le bilan sera complété par une recherche de primitif :
  - TDM thoraco-abdomino-pelvienne ;
  - endoscopies digestives haute et basse ;
  - imagerie mammaire et pelvienne chez la femme, prostatique chez l'homme.
- En l'absence d'élément d'orientation, un prélèvement histologique d'un ou plusieurs nodules est nécessaire :
  - fibroscopie bronchique ;
  - ponction sous scanner ;
  - prélèvement chirurgical (médiastinoscopie, médiastinotomie, thoracoscopie).
- Aucun primitif n'est retrouvé dans près de 30 % des cas.

5. Diagnostic différentiel

C'est le diagnostic différentiel d'une tumeur osseuse.

6. Bilan préthérapeutique

C'est le bilan du cancer primitif.

D. Attitude thérapeutique

1. Attitude médicale

- Dans tous les cas, les métastases osseuses signent une maladie métastatique, qui relève d'un traitement par chimiothérapie.
- Les complications associées aux métastases osseuses doivent être recherchées et prises en charge :
  - hypercalcémie ;
  - compression nerveuse ;

– douleurs ;
– risque fracturaire.

2. Radiothérapie

- Radiothérapie localisée à visée symptomatique :
  – effet antalgique ;
  – prévention des fractures et tassements vertébraux ;
  – décompression médullaire ;
  – amélioration de la mobilité et reprise d'une certaine autonomie.
- Il s'agit le plus souvent d'une radiothérapie flash réalisée en une à trois séances.

3. Attitude chirurgicale

- Traitement symptomatique uniquement.
- Position préventive ou curative selon le stade de la maladie :
  – ostéosynthèse ;
  – mise en place d'une prothèse.
- Dans de rares cas, une résection chirurgicale de la métastase peut être proposée par certaines équipes spécialisées :
  – patient jeune en excellent état général ;
  – maladie contrôlée par la chimiothérapie ;
  – métastase osseuse unique.

E. Évolution et surveillance

C'est l'évolution du cancer primitif

F. Pronostic

C'est le pronostic du cancer primitif.

Fiche Dernier tour

Tumeurs des os, primitives et secondaires

Cancers osseux primitifs

Épidémiologie, pathogénie et anatomopathologie

- **Tumeurs rares :** 10 cas/million d'habitant/an aux États-Unis.
- **Ostéosarcome :**
  - 30 % des tumeurs osseuses, 150 à 200 cas/an ;
  - âge 15–30 ans ;
  - facteurs de risque : irradiation, maladie de Paget, syndrome de Li-Fraumeni (mutation *TP53*), rétinoblastome (mutation *Rb*) ;
  - macroscopie **:** atteinte des os longs ;
  - microscopie : grade histologique selon Broders : grade 1 (peu agressif) à grade 4 (très agressif).
- **Chondrosarcome** :
  - 25 % des tumeurs osseuses, 150 cas/an ;
  - âge > 40 ans ;
  - facteurs de risque : enchondromatose d'Ollier (mutations de *PTHR1*), maladie exostosante (mutations de *EXT1* et *EXT2*) ;
  - macroscopie : partie proximale des os longs, squelette pelvien ;
  - microscopie : grade histologique selon O'Neal et Ackerman : grade 1 (peu agressif) à grade 3 (agressif).
- **Tumeur d'Ewing** :
  - 10 % des tumeurs osseuses, 100 cas/an ;
  - âge < 10 ans ;
  - aucun facteur de risque identifié ;
  - (translocation t(11;22), gène de fusion *EWS/Fli1* et protéine CD99 constants) ;
  - macroscopie : bassin, os plats, diaphyse des os longs, côtes ;
  - microscopie : tumeurs à petites cellules rondes, monomorphes, rapport nucléocytoplasmique élevé, NSE+, prot S100+ ;
  - la tumeur d'Ewing ne correspond pas à un sarcome mais à une forme indifférenciée de tumeur neuroectodermique primitive (PNET), caractérisée par la présence d'une translocation t(11;22)(q24;q12) **O**.
- **PNET :** ***primitive neuroectodermal tumors*** :
  - probablement originaire du système parasympathique, plus précisément des neurones post-ganglionnaires parasympathiques à médiation cholinergique ;
  - comprennent :
    - neuroblastome,
    - médulloblastome,
    - tumeur d'Ewing.
- **Tumeurs malignes à petites cellules rondes** :
  - caractéristiques morphologiques ;
  - comprennent :
    - neuroblastome,
    - rhabdomyosarcome,
    - tumeur d'Ewing,
    - certains lymphomes.

Diagnostic

- **Circonstances de découverte** :
  - douleur inflammatoire unilatérale ;
  - signes locaux : déformation d'un os, tuméfaction inflammatoire, fracture ;
  - signes généraux (en cas de tumeur d'Ewing surtout) ;

Fiche Dernier tour

– en France, aucun protocole de dépistage systématique n'est actuellement validé dans la population générale pour les tumeurs osseuses primitives **O**.

■ **Examen clinique** : l'âge est un argument d'orientation important :
- avant 5 ans : métastase d'un neuroblastome ;
- entre 5 ans et 15 ans : ostéosarcome ou sarcome d'Ewing ;
- entre 15 et 40 ans : ostéosarcome ;
- après 40 ans : métastase d'un autre cancer, myélome ou chondrosarcome.

■ **Radiographies standard** (examen de première intention) :
- images indirectes aspécifiques :
  - ostéolyse à limites floues,
  - rupture corticale, avec présence d'un éperon à la jonction corticale saine/rompue,
  - apposition périoste dite « en bulbe d'oignon »,
  - envahissement des parties molles, calcifications radiaires « en feu d'herbe » ;
- images directes :
  - ostéosarcome : construction osseuse inhomogène,
  - chondrosarcome : masse lytique parsemée de calcifications punctiformes,
  - tumeur d'Ewing : appositions périostes marquées et étendues ;
- une radiographie standard normale ne permet pas d'éliminer un cancer des os **O**.

■ **TDM** : extension osseuse.

■ **IRM** : extension à la moelle et aux tissus mous.

■ **Diagnostic histologique** :
- l'histologie est indispensable pour confirmer la nature cancéreuse de la tumeur osseuse et planifier son traitement **O** ;
- cependant cette histologie doit être réalisée dans un centre expert :
  - pour que le geste diagnostique tienne compte de l'intervention chirurgicale future,
  - pour que les lames histologiques soient lues par un anatomopathologiste expérimenté **O** ;
- l'exploration chirurgicale est souvent préférée aux biopsies sous scanner.

■ **Marqueurs sériques** : aucun marqueur sérique n'est actuellement validé dans le diagnostic initial ou le suivi d'un patient atteint d'un cancer osseux **O**.

■ **Bilan d'extension** :
- systématique :
  - scintigraphie osseuse : hyperfixation intense sur la tumeur, recherche de localisations métastatiques,
  - TDM thoracique avec injection de produit de contraste : recherche de métastases pulmonaires ;
- selon le contexte :
  - TDM cérébrale et abdomino-pelvienne, en fonction des points d'appel cliniques,
  - biopsie ostéomédullaire, VS, CRP, PAL, LDH, en cas de tumeur d'Ewing.

■ **Classification TNM des tumeurs osseuses primitives** (ostéosarcomes et chondrosarcomes) :
- **T : tumeur primitive :**
  - Tx : tumeur ne peut être évaluée,
  - T0 : pas d'évidence de tumeur primitive,
  - Tis : carcinome *in situ*,
  - T1 : tumeur limitée par la corticale osseuse, de taille < 8 cm,
  - T2 : tumeur franchissant la corticale osseuse ou de taille > 8 cm,
  - T3 : tumeur discontinue dans la pièce osseuse siège de la maladie primitive ;
- **N : ganglions lymphatiques régionaux :**
  - Nx : les ganglions ne peuvent pas être évalués,
  - N0 : pas de métastase ganglionnaire lymphatique régionale,
  - N1 : métastase dans les ganglions lymphatiques péritumoraux ;

Fiche Dernier tour

- **M : métastase à distance :**
  - Mx : les métastases à distance n'ont pas pu être évaluées,
  - M0 : absence de métastase à distance,
  - M1 : métastase à distance.

■ **Classification par grade histologique** :
- G1 : sarcome bien différencié ;
- G2 : sarcome moyennement différencié ;
- G3 : sarcome peu différencié ;
- G4 : sarcome indifférencié.

■ **Classification par stade** :

Stade IA	G1, 2	T1	N0	M0
Stade IB	G1, 2	T2	N0	M0
Stade IIA	G3, 4	T1	N0	M0
Stade IIB	G3, 4	T2	N0	M0
Stade IIIA	Tous G	T3	N0	M0
Stade IIIB	Tous G	Envahissement des parties molles	N0	M0
Stade IV	Tous G	Tous T	Tous N	M1

■ **Autres facteurs de mauvais pronostic** :
- survenue avant 12 ans ou après 21 ans ;
- atteinte du squelette axial ;
- mauvaise réponse à la chimiothérapie néoadjuvante ;
- tumeurs d'Ewing :
- présence de fièvre au diagnostic ;
- niveau des LDH.

■ **Les tumeurs osseuses primitives malignes sont des tumeurs rares, engageant le pronostic fonctionnel et le pronostic vital d'adultes souvent jeunes.**

■ Toute suspicion clinique et radiologique de tumeurs osseuses primitives malignes doit faire adresser le patient dans un centre de référence, qui déterminera la meilleure attitude diagnostique (biopsie chirurgicale) et thérapeutique O.

Diagnostic différentiel

■ **Diagnostic différentiel d'une tumeur osseuse** :
- tumeur osseuse maligne secondaire ;
- tumeur osseuse bénigne : fibrome non ossifiant, exostose ostéogénique, ostéome ostéoïde, chondrome, dysplasie fibreuse, cal osseux sur fracture ancienne.

■ **Diagnostic différentiel d'une tumeur des tissus mous** :
- sarcome des tissus mous : histiocytofibrosarcome, liposarcome, rhabdomyosarcome, léiomyosarcome, fibrosarcomes, schwannomes malins… ;
- tumeurs bénignes des tissus mous : kyste synovial, lipome superficiel, abcès, hématome…

Bilan préthérapeutique

■ Bilan d'opérabilité.

■ Bilan préchimiothérapie.

■ Bilan préradiothérapie.

Principes de l'attitude thérapeutique

■ Chimiothérapie préopératoire quasi constante.

■ Chirurgie d'exérèse complète de la lésion.

■ Évaluation histologique de la réponse tumorale à la chimiothérapie néoadjuvante.

■ En fonction de cette réponse et des marges de résection chirurgicale, le patient pourra bénéficier d'une chimiothérapie adjuvante et/ou d'une radiothérapie complémentaire.

■ Traitements symptomatiques primordiaux : antalgiques, kinésithérapie motrice…

Fiche Dernier tour

Évolution et surveillance

- **Ostéosarcome et chondrosarcome** :
  - cancer de bon pronostic en l'absence de métastases ;
  - survie de 70 à 80 % à 5 ans ;
  - sans amputation pour la plupart des patients.
- **Tumeur d'Ewing** :
  - cancer de mauvais pronostic ;
  - survie prolongée dans 65 % des cas chez l'enfant, 40 % chez l'adulte.

Tumeurs osseuses secondaires

Épidémiologie, pathogénie et anatomopathologie

- Site métastatique le plus fréquent, devant les localisations pulmonaires.
- **Les tumeurs primitives les plus ostéophiles sont : sein, poumon, rein, côlon + rectum, pancréas.**

Diagnostic

- **Circonstances de découverte** :
  - découverte dans le suivi d'un cancer primitif connu le plus souvent ;
  - symptômes rhumatologiques : douleurs inflammatoires ;
  - complications : fracture pathologique, tassement vertébral, compression médullaire, hypercalcémie.
- **Diagnostic** :
  - examen rhumatologique ;
  - examen général ;
  - radiographies standard de face et de profil :
    - image ostéolytique, unique ou multiple, éventuellement associée à une rupture de la corticale, voire une fracture pathologique,
    - image ostéocondensante ;
  - la scintigraphie osseuse permet de rechercher d'autres localisations hyperfixantes, orientant fortement vers le diagnostic d'atteinte secondaire ;
  - TDM ou IRM centrées sur la lésion en cas de doute diagnostique ;
  - si le primitif est inconnu :
    - TEP scanner,
    - TDM thoraco-abdomino-pelvienne,
    - endoscopies digestives haute et basse,
    - imagerie mammaire et pelvienne chez la femme, prostatique chez l'homme ;
  - en l'absence d'élément d'orientation au bilan radiologique :
    - fibroscopie bronchique,
    - ponction sous scanner,
    - prélèvement chirurgical (médiastinoscopie, médiastinotomie, thoracoscopie) ;
  - aucun primitif n'est retrouvé dans près de 30 % des cas.

Attitude thérapeutique

- **Attitude médicale** :
  - dans tous les cas, les métastases osseuses signent une maladie métastatique, qui relève d'un traitement par chimiothérapie ;
  - le traitement des complications associées (hypercalcémie, compression nerveuse) est impératif ;
  - une radiothérapie antalgique peut être prescrite en cas de douleurs invalidantes.
- **Attitude chirurgicale** : traitement symptomatique uniquement : ostéosynthèse ou mise en place d'une prothèse en cas de risque fracturaire ou de fracture pathologique.

ITEM 155

Tumeurs du pancréas

	Tour 1	Tour 2	Tour 3	Dernier tour
Date				

OBJECTIF

- Diagnostiquer une tumeur du pancréas.

LIENS TRANSVERSAUX

- ITEM 138 Cancer : épidémiologie, cancérogenèse, développement tumoral, classification.
- ITEM 139 Facteurs de risque, prévention, dépistage des cancers.
- ITEM 140 Diagnostic des cancers.
- ITEM 141 Traitement des cancers.
- ITEM 142 Prise en charge et accompagnement d'un malade cancéreux.
- ITEM 295 Amaigrissement.
- ITEM 318 Hépatomégalie et masse abdominale.
- ITEM 320 Ictère.
- ITEM 329 Prurit (avec le traitement).

CONSENSUS



- Recommandations nationales résumées dans le thésaurus national de cancérologie digestive de la FFCD, 2007. http://www.snfge.asso.fr/01-bibliotheque/0g-thesaurus-cancerologie/publication5/sommaire-thesaurus.asp#1218
- Intérêt de la chimioradiothérapie dans la prise en charge des adénocarcinomes du pancréas de stade localement avancé. Standards, options, recommandations, 2008. http://www.sor-cancer.fr/index.php?tg=fileman&idx=get&inl=1&id=2&gr=Y&path=Appareil+digestif%2Fcancer+du+pancreas&file=synthese+methodique+pancreas_version+internet.pdf

POUR COMPRENDRE…

- Un ictère cholestatique nu est le mode de révélation le plus fréquent du cancer du pancréas.
- La stratégie diagnostique consiste à déterminer la résécabilité sur l'imagerie.
- Le bilan radiologique comporte : échographie abdominale, scanner spiralé ± écho-endoscopie.
- Pas de biopsie préopératoire si imagerie très évocatrice et tumeur résécable.
- L'adénocarcinome est la forme histologique la plus fréquente.

- Biopsie échoguidée du site le plus accessible avec examen histologique dans les autres cas.
- La résection chirurgicale est le seul traitement à visée curative.
- Dans les autres cas, traitement palliatif à base de chimiothérapie.
- Très mauvais pronostic, la survie à 5 ans tous stades confondus est de 5 %.
- Pas de prévention primaire, sauf la lutte contre le tabagisme.

I. ÉPIDÉMIOLOGIE ITEM 138

- Âge médian entre 60 et 70 ans, sex-ratio homme/femme : 1,8.
- Incidence en augmentation : 11/100 000 habitants/an, 4e cancer digestif, 20 % des cancers digestifs (4e après cancers colorectal, gastrique et œsophagien).
- Adénocarcinome : 80 % des cancers du pancréas.
- Seuls 20 % des patients sont opérés.
- 4 000 décès par an en France.
- Pronostic sombre : survie à 5 ans = 5 % sauf en cas de résection chirurgicale (10 % à 20 %).

II. PHYSIOPATHOLOGIE ITEM 139

- La physiopathologie des tumeurs pancréatiques est mal connue.
- Facteurs de risque :
  - tabac (20 %) : l'arrêt des tabac diminue le risque;
  - régime pauvre en fibres, riche en graisse, sédentarité, obésité;
  - facteurs controversés : alcool, pancréatite chronique, irradiation abdominale, aspirine et consommation de café;
  - forme familiale dans 10 % des cancers du pancréas avec affections à expression phénotypique variée :
    - syndrome des cancers du sein et de l'ovaire familiaux : lié à une mutation du gène suppresseur de tumeur *BRCA2* jouant un rôle dans la réparation de l'ADN, il confère une susceptibilité aux cancers du sein chez l'homme et la femme, cancers de l'ovaire, de la prostate et des trompes,
    - mélanome familial multiple (*CDKN2A/p16*) : gène suppresseur de tumeur impliqué dans la régulation du cycle cellulaire,
    - syndrome de Peutz-Jeghers (*STK11/LKB1*) : polypose hamartomateuse de l'ensemble du tube digestif associée à une lentiginose de la muqueuse buccale, de la sphère anale et des doigts. Il confère un risque de tumeurs de l'ovaire (cellules de la granulosa), du testicule (cellules de Sertoli), du col utérin et du pancréas,
    - pancréatite chronique héréditaire (*PRSS1*),
    - syndrome de Lynch (*MLH1*, *MSH2*, *MSH3*) : transmission autosomique dominante, secondaire à une atteinte de gènes appartenant au système MMR. Il associe cancer de l'endomètre, cancer de l'ovaire, adénocarcinome de l'intestin grêle, cancer de l'estomac, cancer des voies biliaires et urinaires, glioblastome dans des proportions significatives (3 à 5 fois plus souvent). D'autres lésions

non cancéreuses peuvent être associées, en particulier des lésions cutanées : taches café au lait, tumeurs des glandes sébacées et kérato-acanthomes,
- syndrome de Li-Fraumeni (TP53) : il associe ostéosarcomes, sarcomes des tissus mous, les cancers de sein du sujet jeune, les leucémies/lymphomes, les tumeurs cérébrales et corticosurrénalomes. Transmission autosomique dominante, lié à une mutation du gène *p53* jouant un rôle dans la régulation du cycle cellulaire et de l'apoptose.

■ Le cancer du pancréas se développe à partir de l'épithélium canalaire pancréatique.

■ Il s'agit d'un modèle de progression multi-étapes de la lésion épithéliale proliférative intracanalaire (lésion précancéreuse) à la lésion invasive.

■ Implication de plusieurs oncogènes dans la carcinogenèse des cancers du pancréas : mutations de *K-RAS*, surexpression de *HER2-neu*.

■ Une altération de gènes suppresseurs de tumeurs est également impliquée : mutations de *P53*, *P16*, *SMAD4*.

III. ANATOMOPATHOLOGIE

■ La forme la plus fréquente est l'adénocarcinome de la tête du pancréas.

■ Le cancer du pancréas peut siéger sur les différents sites anatomiques du pancréas :
- tête : 75 % ;
- corporéo-caudal : 20 % ;
- forme diffuse : 5 %.

A. Tumeurs malignes

■ Les adénocarcinomes développés à partir des canaux pancréatiques sont les formes les plus fréquentes essentiellement adénocarcinomes ductulaires, papillaires ou tubulo-acineux.

■ Les autres types histologiques sont :
- adénocarcinomes mucineux (grande quantité de mucus extracellulaire) ;
- adénocarcinomes à cellules en « bague à chaton » ;
- cystadénocarcinomes muco-sécrétants, de meilleur pronostic (survie à 5 ans voisine ou supérieure à 50 %) ;
- carcinome épidermoïde ;
- lymphome et métastases.

B. Tumeurs bénignes

■ Cystadénome séreux.

■ Cystadénome mucineux.

C. Tumeurs endocrines

Elles sont beaucoup plus rares :

■ insulinomes ;

■ gastrinomes ;

■ glucagonomes ;

■ vipomes.

IV. DIAGNOSTIC ITEM 140

Le diagnostic doit être évoqué devant un ictère nu accompagné de signes généraux.

A. Circonstances de découverte

- Signes généraux : altération de l'état général ITEM 295 avec asthénie croissante, anorexie, perte de poids précoce, rapide, massive avec signes de dénutrition.
- Douleurs abdominales
  - fréquentes (50 %), précoces, localisées à l'hypochondre droit pour les tumeurs céphaliques, hypochondre gauche pour les tumeurs caudales et épigastrique pour les tumeurs corporéales par envahissement du plexus solaire ;
  - elle est de type solaire, transfixiante, insomniante, d'aggravation progressive nécessitant des antalgiques majeurs, type morphine ;
  - elle s'explique à la fois par la mise en tension des canaux pancréatiques et par l'envahissement du plexus solaire en particulier dans les cancers du corps (+++) ;
  - au début les douleurs sont calmées par l'aspirine puis elles deviennent résistantes aux traitements antalgiques mineurs avec recours rapide aux des morphiniques.
- Ictère (50–80 %) ITEMS 320-329 :
  - se voit surtout dans les formes céphaliques ;
  - cutanéomuqueux, indolore, sans fièvre, d'apparition progressive, sans rémission (ictère nu, sans signe d'accompagnement) ;
  - de type cholestastique (selles décolorées et urines foncées) possiblement associée à un prurit (25 %) ;
  - il peut s'expliquer par une compression des voies biliaires par la tumeur céphalique, par des adénopathies régionales dans les formes tardives ou par l'apparition de métastases hépatiques.
- Métastases révélatrices :
  - métastases hépatiques ;
  - ascite révélée par une augmentation du volume de l'abdomen ;
  - apparition d'adénopathies périphériques en particulier sus-claviculaires gauches.
- Complications :
  - pancréatite aiguë par sténose du canal du Wirsung ;
  - angiocholite rare, secondaire à l'obstruction des voies biliaires extrahépatiques ;
  - diabète de type 2 d'apparition récente chez un homme jeune sans obésité associée ou d'histoire familiale ;
  - diarrhée par insuffisance pancréatique exocrine responsable de stéatorrhée ;
  - sténose duodénale :
    - survient dans 10 à 15 % des malades au cours de l'évolution de leur maladie,
    - touche le plus souvent le genu superius ou de la portion sus-vatérienne du 2e duodénum,

  - se manifeste par une occlusion digestive haute progressive avec vomissements alimentaires, hémorragie digestive par envahissement locorégional (envahissement duodénal : ++) ou ruptures de varices gastriques secondaires à une hypertension portale segmentaire ;
- avitaminose (A, D, E et K) en cas de cholestase prolongée ;
- hypertension portale totale ou segmentaire :
  - secondaire à une compression extrinsèque de la veine porte ou une thrombose des veines spléniques par contigüité pour l'hypertension portale segmentaire,
  - responsable d'un bloc infrahépatique et se manifeste par le développement de varices gastriques ou, plus rarement, œsophagiennes.

■ Syndrome paranéoplasique :
- thrombose veineuse récidivante et migratrice ;
- syndrome dépressif très fréquent ;
- fièvre isolée chronique.

B. Examen clinique

■ Ictère cutanéomuqueux avec urines foncées.

■ Grosse vésicule tendue indolore dans 50 % des cas en cas de tumeurs céphaliques (signe de Courvoisier-Terrier). 0

■ Hépatomégalie indolore, régulière (si cholestase) ou nodulaire en cas de métastases hépatiques et splénoméglaie par hypertension portale segmentaire ITEM 318.

■ Masse épigastrique en cas de tumeur corporéo-caudale, dure, fixée et mal limitée.

■ Il faut rechercher une ascite, des nodules de carcinose péritonéale à la palpation abdominale, au niveau des cicatrices abdominales et au toucher rectal (cul-de-sac de Douglas).

■ Il faut rechercher des adénopathies suspectes avec parfois un ganglion de Troisier sur un schéma daté.

■ Il faut rechercher de signes de thrombose veineuse.

■ Il faut rechercher des douleurs osseuses provoquées en rapport avec des métastases osseuses.

■ Il faut également rechercher des lésions de grattage secondaires au prurit.

C. Examens biologiques

Il sont non spécifiques et montrent :

■ une cholestase ictérique : élévation des γ-GT, phosphatases alcalines, bilirubine totale et conjuguée ;

■ une cytolyse hépatique : élévation des transaminases (ASAT et ALAT) ;

■ des troubles de la glycorégulation avec hyperglycémie ;

■ des signes biologiques de dénutrition : diminution de l'albuminémie, de la préalbuminémie ;

■ signes biologiques d'hypovitaminose K : baisse des facteurs de coagulation vitamine K dépendant (facteurs II, VII, IX et X) avec chute du taux de prothrombine corrigé par la vitamine K parentérale ;

- un syndrome inflammatoire : élévation de la CRP, vitesse de sédimentation, anémie inflammatoire, hyperleucocytose, thrombocytose ;
- un marqueur sérique, le CA19-9 :
  - peu utile au diagnostic car peu sensible et peu spécifique (en particulier en cas de diabète non contrôlé ou de cholestase) ;
  - il est cependant fréquemment dosé pour le suivi après chirurgie, radiothérapie ou en cours de traitement par chimiothérapie.

D. Examens radiologiques

O
- Échographie abdominale : réalisée en première intention :
  - elle est peu sensible et dépendante de l'opérateur ;
  - elle recherche :
    - un syndrome tumoral qui apparaît hypoéchogène plus rarement sous la forme d'un nodule hyperéchogène,
    - une dilatation des voies biliaires extra/intrahépatiques,
    - une dilatation de canal de Wirsung,
    - une grosse vésicule,
    - une hépatomégalie,
    - une ascite,
    - une thrombose portale à l'écho-Doppler.

O
- Scanner abdominal spiralé en coupes fines avec injection de produit de contraste (*fig. 155-1* et *155-2*) :
  - il est systématique et très sensible (> 90 %) ;
  - il montre une tumeur pancréatique sous forme d'une masse hypodense ;
  - il précise sa localisation ;
  - il recherche des signes indirects : dilatation des canaux pancréatiques et une atrophie d'un parenchyme d'amont ;
  - il recherche des adénopathies locorégionales, un envahissement de l'artère mésentérique supérieure ou du tronc cœliaque, une carcinose péritonéale, des métastases hépatiques, une dilatation des voies biliaires intra- et extrahépatiques ;
  - il peut ne pas mettre en évidence les tumeurs inférieures à 20 mm.
- Écho-endoscopie :
  - elle est sensible (> 95 %) mais opérateur dépendante et invasive ;
  - elle permet de visualiser les petites tumeurs inférieures à 20 mm difficilement détectables par le scanner abdominal ;
  - elle recherche un envahissement vasculaire et des métastases locorégionales ;
  - elle permet la réalisation de biopsies pancréatiques pour avoir une preuve histologique en cas de non-résécabilité et en l'absence de métastases hépatiques facilement biopsiables sous échographie.
- IRM pancréatique :
  - elle permet l'exploration du pancréas, du canal de Wirsung, des voies biliaires et des vaisseaux péripancréatiques avec des performances similaires au scanner spiralé ;
  - elle montre une masse hypointense en T1 fat-sat après injection de contraste. Son apparence est variable en pondération T2.

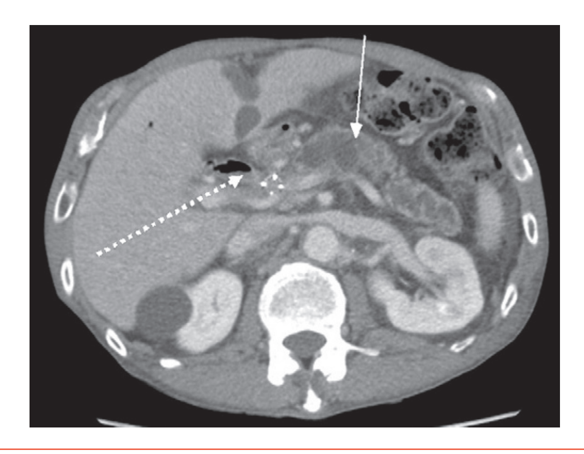


Fig. 155-1. Scanner abdominal spiralé avec injection de produit de contraste montrant une infiltration tumorale de la région pancréatique céphalique (flèche pleine) avec dilatation du canal du Wirsung en amont et prothèse endobiliaire (flèche en pointillés).

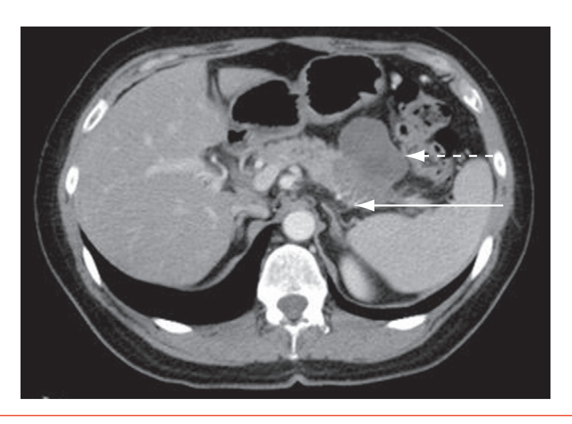


Fig. 155-2. Scanner abdominal spiralé avec injection de produit de contraste montrant une infiltration tumorale de la queue du pancréas (flèche large) avec un pseudo-kyste post-ponction à sa partie antérieure (flèche pointillée).

- Cholangiopancréatographie par résonance magnétique :
  - elle remplace la cholangiopancréatographie rétrograde par voie endoscopique qui garde son intérêt thérapeutique (sphinctérotomie pour la mise en place d'une prothèse) ;
  - elle montre une sténose complète du canal de Wirsung ou un effilement progressif proximal ;
  - elle permet l'étude des voies biliaires.

E. Diagnostic positif

Le diagnostic de certitude est histologique, porté sur l'examen anatomopathologique de la pièce opératoire de tumeur extirpable survenant dans un contexte clinique très évocateur ou sur l'examen histologique obtenu par ponction guidée sur le site le plus accessible sous échographie, scanographie ou sous écho-endoscopie de la tumeur ou de ses métastases, au mieux sous anesthésie générale après vérification de l'hémostase. 0

F. Diagnostic différentiel ITEM 320

En cas d'ictère cholestatique associé à une dilatation des voies biliaires :

- cholangiocarcinome : 0
  - c'est un adénocarcinome des voies biliaires avec tableau similaire à celui du cancer du pancréas ;

– facteur de risque : cholangite sclérosante ;

– il peut être extrahépatique (25 %), périhilaire ou tumeur de Klatskin (60 %) ou intrahépatique (15 %) ;

– le diagnostic est suspecté sur l'échographie par une dilatation des voies biliaires au-dessus de l'obstacle et l'absence de masse pancréatique ;

– le diagnostic est confirmé par une bili-IRM ou par un scanner multibarrettes si bili-IRM inacessible ;

– le diagnostic de certitude est porté sur un examen histologique d'une biopsie obtenue par cholangiographie directe transhépatique ou rétrograde ou par la PBH guidée par échographie ou scanner après drainage des voies biliaires ;

O ■ ampullome vatérien :

– adénocarcinome développé aux dépens de l'épithélium de l'ampoule de Vater ;

– caractérisé par la possibilité d'hémorragies digestives ou de la variabilité de la cholestase (nécrose tumorale) ;

– le diagnostic peut être rapidement fait par duodénoscopie qui permettra de voir la tumeur ou par l'écho-endoscopie avec biopsie endocanalaire ;

■ cholangite sclérosante :

– elle est caractérisée par un épaississement inflammatoire des parois des voies biliaires extra/intrahépatiques idiopathiques ou secondaires à une chimiothérapie ou au sida ;

– le diagnostic est porté sur l'échographie et la bili-IRM (sténose étagée séparée par des segments de calibre normal) ;

■ pancréatite chronique pseudotumorale avec faux kyste compressif ;

O ■ adénopathie hilaire d'origine tuberculeuse ;

O ■ hématologique (lymphome) ;

■ cancer de voisinage.



V. TRAITEMENT ITEM 141

■ Stratégie diagnostique *(fig. 155-3)* : il faut déterminer si la tumeur est résécable chirurgicalement par un bilan d'extension :

O
– bilan d'extension du cancer du pancréas :
  - échographie abdominale ;
  - scanner spiralé pancréatique et hépatique (critères vasculaires + recherche de métastases) ou IRM pancréatique ;
  - radiographie pulmonaire ;

– ce bilan sera complété lorsque la lésion paraît résécable et si le patient paraît opérable, par :
  - écho-endoscopie,
  - scanner spiralé thoracique.

– discuter une laparoscopie exploratrice en cas de doute diagnostique ou morphologique d'une carcinose péritonéale ;
– nécessité parfois pour juger de l'opérabilité :
  • d'une reconstruction vasculaire par scanographie,
  • d'une angio-IRM du pancréas,
  • d'une tomographie par émission de positrons (au FDG-glucose) en cas de doute sur une lésion métastatique en TDM.

■ Classification TNM des cancers du pancréas :
– tumeur (T) :
  • Tx : renseignements insuffisants pour classer la tumeur primitive ;
  • Tis : carcinome *in situ* ;
  • T1 : tumeur limitée au pancréas, inférieure ou égale à 2 cm dans son plus grand diamètre ;
  • T2 : tumeur limitée au pancréas, supérieure à 2 cm dans son plus grand diamètre ;
  • T3 : tumeur s'étendant au-delà du pancréas mais sans envahir le tronc cœliaque ni l'artère mésentérique supérieure ;
  • T4 : tumeur étendue au tronc cœliaque ou à l'artère mésentérique supérieure (tumeur primitive non résécable) ;
– adénopathies (N) : l'examen d'au moins 10 ganglions est souhaitable :
  • Nx : renseignements insuffisants pour classer les adénopathies régionales ;
  • N0 : pas de métastase ganglionnaire régionale ;
  • N1 : envahissement des ganglions lymphatiques régionaux ;
– métastases viscérales (M) :
  • M0 : pas de métastase ;
  • M1 : présence de métastase(s) à distance.

■ **Stadification :**
– stade 0 : Tis N0M0 ;
– stade IA : T1, N0, M0 ;
– stade IB : T2, N0, M0 ;
– stade IIA : T3, N0, M0 ;
– stade IIB : T1-3, N1, M0 ;
– stade III : T4, tout N, M0 ;
– stade IV : M1 quel que soit T et N.

Objectifs de la prise en charge thérapeutique

■ Établir le diagnostic et le type histologique du cancer.

■ Annoncer le diagnostic conformément aux préconisations du dispositif d'annonce.

■ Déterminer le stade de la maladie pour guider la prise en charge et le choix de la stratégie thérapeutique.

- Rechercher les comorbidités et les contre-indications aux traitements.
- Apporter l'information nécessaire afin que le patient participe à sa prise en charge.
- Conduire le traitement le plus adapté.
- Prendre en charge les complications liées à la maladie ou aux traitements.
- Préserver la qualité de vie et proposer un soutien au patient et à son entourage.
- Accompagner le patient dans l'acquisition et le maintien des compétences dont elle a besoin pour participer à sa prise en charge et gérer au mieux sa maladie.
- La prise en charge thérapeutique est définie en accord avec le patient sur la base de l'avis rendu en RCP et adressé à son médecin traitant.
- Les indications sont établies en fonction notamment de l'histologie, du stade de la maladie, de l'état général du patient et des comorbidités éventuelles.
- Elles sont discutées avec le patient et font l'objet d'un accord mutuel, l'ensemble de ces éléments étant consigné dans le programme personnalisé de soins (PPS) qui lui est remis.
- Le protocole de traitement prescrit doit être conforme à l'encadrement réglementaire des produits qu'il comprend.
- La participation à des essais cliniques doit être encouragée dans le cadre de la loi relative aux recherches biomédicales n° 2004-806 du 9 août 2004.
- Une symptomatologie douloureuse, un état nutritionnel précaire, une détresse psychologique, un contexte social défavorable à une prise en charge optimale doivent être systématiquement recherchés.
- Pour les patients âgés, une évaluation gériatrique, au mieux spécialisée, doit être proposée afin d'orienter la décision thérapeutique.
- La chirurgie carcinologique digestive, la radiothérapie et la chimiothérapie doivent être réalisées au sein d'établissements disposant d'une autorisation pour l'activité de soins « traitement du cancer » selon le dispositif d'autorisation défini par l'article R. 6123-87 du Code de la santé publique.



Thésaurus de cancérologie de la SNFGE

Critères de résécabilité : évalués sur le scanner spiralé ± écho-endoscopie haute :

0
- absence d'atteinte ganglionnaire ;
- absence d'atteinte artérielle (artère mésentérique supérieure, artère hépatique ou tronc cœliaque. En revanche, l'artère splénique, la veine mésentérique supérieure ou la veine porte

0 ne constituent pas formellement une contre-indication à la résection ;

0
- absence d'infiltration postérieure (lame rétroportale).

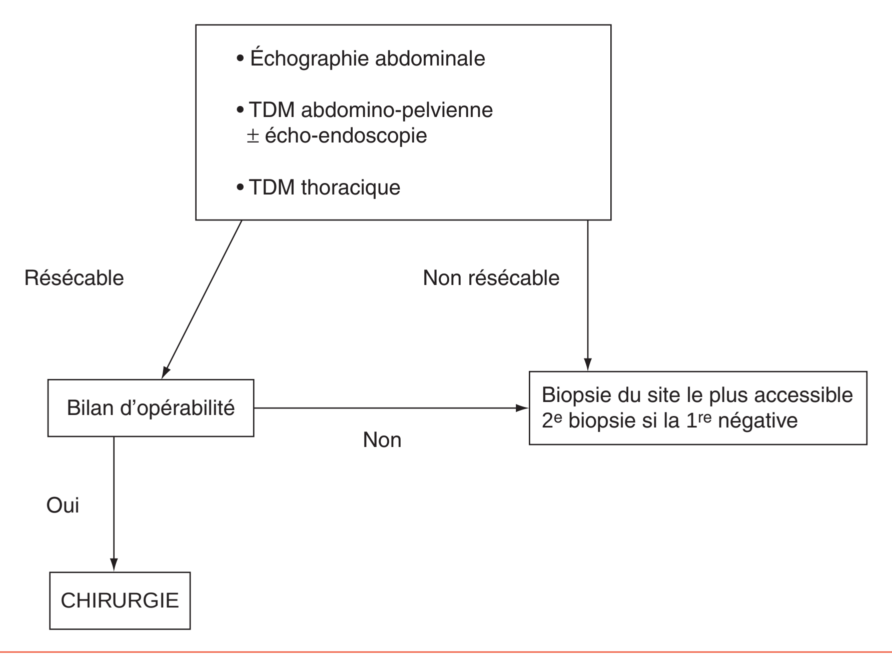


Fig. 155-3. Conduite à tenir diagnostique en cas de tumeur pancréatique.

- En cas d'urgence (angiocholite, prurit), le drainage endoscopique ou radiologique doit être fait avant de poursuivre le bilan de résécabilité.

Le traitement curatif de référence du cancer du pancréas est la chirurgie d'exérèse.

- **Si la tumeur est résécable** : réalisation d'un bilan d'opérabilité :
  - évaluation de la fonction cardiaque : ECG, échographie cardiaque;
  - le bilan d'opérabilité comporte :
    - un bilan hépatique, rénal et prétransfusionnel,
    - un bilan nutritionnel : perte de poids, IMC, albumine, préalbumine, évaluation des apports caloriques,
    - une consultation anesthésique.

- Critères d'opérabilité : évalués sur le bilan d'extension et préthérapeutique : O
  - absence de métastase rendant inutile tout geste chirurgical agressif;
  - comorbidités avec risque de mortalité postopératoire élevé : typiquement, présence d'insuffisance cardiaque, respiratoire ou hépatique;
  - seuls 20 % des patients sont finalement opérés.

- **Les formes localisées** sont traitées par une chirurgie curatrice : résection chirurgicale pancréatique avec anastomose digestive (pancréatico-gastrique ou pancréatico-jéjunale) qui peut être :
  - la duodéno-pancréatectomie céphalique (DPC) : O
    - exérèse de la tête du pancréas, du cadre duodénal, de la région antro-pylorique, de la portion distale de la voie biliaire principale et de la lame rétroportale sans curage ganglionnaire étendu,
    - l'examen extemporané de la tranche de section pancréatique est obligatoire (envahissement dans 10 % des cas); O

- la duodéno-pancréatectomie totale (DPT) : indication exceptionnelle essentiellement en cas de tumeur intracanalaire papillaire et mucineuse diffuse dégénérée ou de tumeur multifocale ;
- la spléno-pancréatectomie gauche ou corporéo-caudale :
  - exérèse de la rate et de la queue du pancréas, toujours suivie de diabète,
  - indiquée en cas de cancer du corps ou de la queue du pancréas.

■ La chirurgie sera suivie le plus souvent d'une chimiothérapie adjuvante par :
- chimiothérapie adjuvante par 6 cycles de gemcitabine (1 000 mg/m^2 en 30 min J1, J8, J15 ; J1 = J28) ;
- 12 cycles de LV5 FU2 simplifié (acide folinique 400 mg/m^2, ou l-folinique 200 mg/m^2) en 2 h dans 250 ml G 5 %, rincer puis 5-FU 400 mg/m^2 en 10 min dans 100 ml de G5 % puis 5-FU 2 400 mg/m^2 en perfusion continue de 46 h dans G5 % dans infuseur portable, pompe ou pousse seringue portable, tous les 14 jours.

■ Pas d'indication à une radiochimiothérapie adjuvante.

■ **En cas de tumeur non résécable mais non métastatique** : chimothérapie puis éventuellement radiochimiothérapie :
- bilan préchimiothérapie si radiochimiothérapie ou chimiothérapie exclusive envisagée :
  - évaluation de la fonction cardiaque : ECG, échographie cardiaque (5-FU),
  - évaluation de la fonction respiratoire : radiographie de thorax, voire gaz du sang,
  - bilan hépatique, rénal (cisplatine) et prétransfusionnel,
  - bilan nutritionnel : perte de poids, IMC, albumine, préalbumine, évaluation des apports caloriques ;
- chimiothérapie à base de gemcitabine, pouvant être suivie éventuellement d'une radiochimiothérapie en l'absence de progression sous chimiothérapie seule.

■ **En cas de cancer métastatique** *(fig. 155-4)*:
- bilan préchimiothérapie ;
- O chimiothérapie à visée palliative : améliore la survie globale et la qualité de vie ;
- traitement de référence en 1re ligne :
  - chez le patient en bon état général : gemcitabine 1 000 mg/m^2 en perfusion de 30 min à J1 toutes les semaines, 7 semaines/8 puis 3 semaines/4,
  - possibilité d'associer la gemcitabine à un sel de platine (cisplatine ou oxaliplatine) en cas de très bon état général (*performance status* = 0),
  - l'association d'irinotecan, d'oxaliplatine et de 5-FU semble être plus efficace et devrait devenir le standard dans cette situation,
  - possibilité d'associer à un inhibiteur oral ciblant le domaine tyrosine kinase du récepteur à l'*Epidermal Growth Factor* (EGFR) : erlotinib (100 mg par jour). l'absence à deux mois de toxicité cutanée grade 2 ou plus (sans traitement préventif cutané) peut faire discuter l'arrêt de l'erlotinib (corrélation entre la survenue d'une toxicité cutanée et le bénéfice clinique),
  - si patient âgé ou mauvais état général : traitement symptomatique ;
- en seconde ligne : pas de consensus.



Fig. 155-4. Scanner thoracique montrant des nodules pulmonaires métastatiques bilatéraux avec un épanchement pleural gauche de faible abondance.

- **Soins de support et des complications** ITEM 142 :
  - prise en charge à 100 % ; O
  - prise en charge de la douleur adaptée à l'EVA par antalgiques morphiniques ;
  - dérivation digestive en cas de compression dudénale par anastomose gastro-jéjunale ou prothèse endoscopique ;
  - dérivation biliaire en cas d'ictère chirurgical ou endoscopique par prothèse plastique ou métallique ;
  - prise en charge de la dénutrition avec suivi par une diététicienne, nutrition entérale ou parentérale ; O
  - traitement du diabète par régime adapté et insulinothérapie ;
  - vitaminothérapie K si cholestase prolongée ;
  - prise en charge du syndrome dépressif avec suivi par psychologue, anti-dépresseurs O
  - prise en charge de l'insuffisance pancréatique exocrine : extraits pancréatiques gastro-protégés en cas de diarrhée, régime alimentaire adapté ;
  - traitement du prurit : cholestéramyne, antihistaminiques.
- Les cancers de la région vatérienne peuvent être assimilés aux cancers du pancréas mais leur pronostic est meilleur.

VI. SURVEILLANCE

- Après traitement à visée curative (résection chirurgicale) :
  - examen clinique tous les 3 à 6 mois ;
  - examens paracliniques (échographie ou scanner abdominal, radiographie de thorax) demandés en fonction des symptômes ;
  - dosage du Ca19-9 non recommandé en routine.
- Après traitement palliatif :
  - les examens paracliniques seront demandés :
    - en fonction des symptômes (radio du thorax, échographie et/ou scanner abdominal),
    - ou selon les protocoles dans les essais thérapeutiques,

    - ou pour évaluer l'efficacité d'un traitement par radiothérapie et/ou chimiothérapie à la recherche de la résécabilité secondaire d'un cancer localement avancé ;
  - après drainage biliaire par endoprothèse :
    - clinique + biologie tous les 2 mois,
    - radiologie en fonction des symptômes (échographie en cas de cholestase),
    - changement d'endoprothèse en cas d'infection ou d'ictère avec dilatation des voies biliaires mais pas en cas d'envahissement tumoral intrahépatique (échographie) ;
  - en cas de suspicion de sténose duodénale : TOGD, endoscopie haute.

VII. PRONOSTIC

O
- Il est très sombre.
- La survie à 5 ans est de 5 %.
- En cas de résection chirurgicale, elle est de 10 % à 5 ans.
- Les facteurs pronostiques sont : la taille tumorale, la localisation (forme caudale de plus mauvais pronostic), la présence d'un envahissement ganglionnaire, vasculaire et la présence de métastases.
- Les facteurs pronostiques après chirurgie sont essentiellement une exérèse incomplète (la lame rétroportale : +++).

O

Fiche **Dernier tour**

Tumeurs du pancréas

Épidémiologie

- L'adénocarcinome canalaire est la forme la plus fréquente.
- Le pronostic est très sombre : survie 5 % à 5 ans.
- Tabac : facteur de risque.

Signes cliniques

- Dépendent de la localisation (++).
- Altération de l'état général avec dénutrition.
- Ictère nu avec grosse vésicule et hépatomégalie dans les formes céphaliques.
- Douleur épigastrique et masse tumorale fixée dans les formes corporéo-caudales.

Signes biologiques

- Ictère cholestatique, hyperglycémie.
- Cytolyse hépatique (métastases), syndrome inflammatoire, hypoalbuminémie.
- Ca19-9 élevés mais manque de sensibilité et de spécificité.

Examens radiologiques

- Échographie abdominale et scanner abdominal.
- Écho-endoscopie si les deux premiers normaux.
- Discuter laparoscopie.
- Biopsie du site le plus accessible guidée par imagerie si non résécable. Pas de biopsie préopératoire si résécable et imagerie évocatrice O.
- Bilan d'extension du cancer du pancréas O :
  - une échographie abdominale ;
  - un scanner spiralé pancréatique et hépatique (critères vasculaires + recherche de métastases) ou IRM pancréatique ;
  - une radiographie pulmonaire ;
  - ce bilan sera complété lorsque la lésion paraît résécable et si le patient paraît opérable, par :
    - une écho-endoscopie ;
    - un scanner spiralé thoracique.

Traitement

- Si résécable et opérable : chirurgie à visée curatrice avec curage ganglionnaire puis chimiothérapie adjuvante par gemcitabine.
- Si localement avancé : prise en charge palliative par chimiothérapie ± radio-chimiothérapie.
- Si métastatique : chimiothérapie à visée palliative.
- Soins de support.
- **Critères de résécabilité** : évalués sur le scanner spiralé ± écho-endoscopie haute :
  - absence d'atteinte ganglionnaire O ;
  - absence d'atteinte artérielle (artère mésentérique supérieure, artère hépatique ou tronc cœliaque, En revanche, l'artère splénique, la veine mésentérique supérieure, ou la veine porte ne constituent pas formellement une contre-indication à la résection O ;
  - absence d'infiltration postérieure (lame rétroportale) O.

This page intentionally left blank

ITEM 156

Tumeurs de la prostate

	Tour 1	Tour 2	Tour 3	Dernier tour
Date				

OBJECTIFS

- Diagnostiquer une tumeur de la prostate.
- Argumenter l'attitude thérapeutique et planifier le suivi du patient.

LIENS TRANSVERSAUX

ITEM 5 Indications et stratégies d'utilisation des principaux examens d'imagerie.

ITEM 138 Cancer : épidémiologie, cancérogenèse, développement tumoral, classification.

ITEM 139 Facteurs de risque, prévention et dépistage des cancers.

ITEM 140 Diagnostic des cancers : signes d'appel et investigations paracliniques ; stadification ; pronostic.

ITEM 141 Traitement des cancers : chirurgie, radiothérapie, chimiothérapie, hormonothérapie. La décision thérapeutique multidisciplinaire et l'information du malade.

ITEM 231 Compression médullaire non traumatique et syndrome de la queue de cheval.

ITEM 315 Hématurie.

ITEM 341 Troubles de la miction.

CONSENSUS



- Recommandations européennes. www.esmo.org
- Recommandations 2007 de l'AFU, du GETUG et de la SFRO. http://www.urofrance.org/fileadmin/documents/data/PU/2007/PU-2007-00171157-6/TEXF-PU-2007-00171157-6.PDF http://www.urofrance.org/fileadmin/documents/data/PU/2007/PU-2007-00171188-6/TEXF-PU-2007-00171188-6.PDF
- ADL n° 30. Cancer de la prostate. HAS, septembre 2008. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2008-12/guide_kc_prostate_version_pour_web_validee_031208_cg.pdf
- Indications de la radiothérapie : cancer de la prostate. Recommandations 2009 de l'Institut national du cancer. http://www.e-cancer.fr/component/docman/doc_download/4478-indications-de-la-radiotherapie-prostate

POUR COMPRENDRE…

- La prostate est une glande génitale sous-péritonéale située dans la partie antérieure du pelvis.
- Ses rapports sont :
  - le rectum en arrière ;
  - la symphyse pubienne en avant ;
  - la vessie en haut ;
  - l'aponévrose moyenne du périnée en bas ;
  - les lames sacro-recto-génito-pubiennes latéralement.
- Elle est constituée de deux lobes latéraux et d'un lobe médian.
- Elle est constituée d'une zone centrale (ZC), d'une zone de transition (ZT) et d'une zone périphérique (ZP) (*fig. 156-1*), d'un tissu péri-urétral et de stroma fibromusculaire antérieur.
- Le cancer de la prostate est un cancer fréquent posant un problème de santé publique.
- Il est évoqué devant des signes fonctionnels urinaires et/ou sur une élévation du PSA > 4 ng/ml.
- L'examen histologique des biopsies prostatiques obtenues par une échographie endorectale affirme le diagnostic.
- Une IRM (ou un scanner) abdomino-pelvienne et une scintigraphie osseuse sont les examens complémentaires à réaliser.
- La stratégie thérapeutique pour les formes localisées prend en compte les groupes à risque de D'Amico.

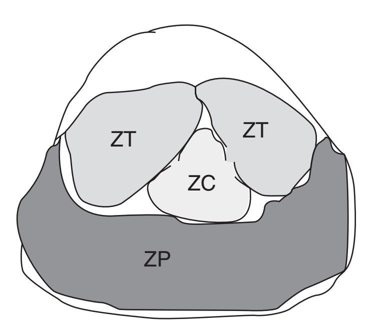


Fig. 156-1. Schéma de la prostate normale.

I. ÉPIDÉMIOLOGIE ITEM 138

0
- Le cancer de la prostate est un problème de santé publique.
- Incidence : 71 000 nouveaux cas estimés en France en 2009, 1er rang en fréquence. Le taux d'incidence standardisé est de 130 pour 100 000 habitants.
- **L'incidence augmente chaque année.**
- Son incidence augmente avec l'âge : un tiers des hommes à 70 ans et la moitié après 80 ans sont atteints.

- 60 % des cancers de la prostate sont diagnostiqués à un stade localisé.
- Les **cancers héréditaires** représentent environ 5 % des cas et les **formes familiales** 10 %.
- Mortalité : plus de 9000 décès estimés en France en 2009, 4e cause de décès par cancer, 2e chez l'homme. Le taux de mortalité standardisé est de 13 pour 100000 habitants. **La mortalité liée au cancer de la prostate diminue actuellement** de 7 % par an.
- Tous stades confondus, la survie à 5 ans est de 85 % à 90 %.

II. DÉPISTAGE ITEM 139

- L'intérêt du dépistage généralisé du cancer de la prostate est actuellement débattu car il n'a pas fait la preuve de son efficacité sur la survie. 0
- Les opposants au dépistage mettent en avant le risque de sur-diagnostic et lui associent le problème du sur-traitement. Les tumeurs peu agressives ne justifient pas de traitement, à la fois inutile sur le plan carcinologique et délétère sur le plan de la qualité de vie à cause des effets secondaires induits.
- L'OMS et la Haute autorité de la Santé (HAS) ne recommande pas le dépistage de masse dans la population générale.
- L'AFU recommande un dépistage individuel du cancer de la prostate entre 50 ans et 75 ans si l'espérance de vie est supérieure à 10 ans.
- Le dépistage est annuel, il repose sur le toucher rectal et le PSA total sérique.
- Il commence à l'âge de 45 ans chez les hommes à risque (Afro-Antillais, antécédent familial).



Recommandation de l'HAS sur le dépistage du cancer de la prostate

La HAS maintient ses recommandations et considère « qu'aucun élément scientifique nouveau n'est de nature à justifier la réévaluation de l'opportunité de la mise en place d'un programme de dépistage systématique du cancer de la prostate par dosage du PSA ».

III. ANATOMOPATHOLOGIE

- Le cancer de la prostate est le plus souvent un adénocarcinome. 0
- Il est le plus souvent multicentrique, c'est-à-dire qu'il existe plusieurs clones tumoraux dans une même prostate.
- Il existe des lésions précancéreuses : les néoplasies intraprostatiques observées autour des foyers de carcinome.
- 75 % des cancers sont développés dans la zone périphérique, 10 % dans la zone de transition.
- Les cancers de la zone périphérique s'étendent rapidement vers la capsule et le tissu extraprostatique. Ils sont généralement moyennement ou peu différenciés.

- Les cancers de la zone de transition sont en général bien différenciés. Ce sont des cancers d'évolution lente.
- O L'agressivité des cancers de la prostate peut être évaluée histologiquement par le score de Gleason (voir *tableau 156-I* et *figure 156-2* dans le cahier couleur).
- La gradation histologique de l'agressivité tumorale est basée sur deux critères qui sont :
  - le degré de différenciation des cellules tumorales (c'est-à-dire le degré de ressemblance de la tumeur avec le tissu normal dont elle dérive) ;
  - le nombre de mitoses qui est le reflet de l'activité proliférative de la tumeur et indirectement de la croissance tumorale.
- La classification de Gleason comporte 5 grades de différenciation croissante allant du grade 1(carcinome bien différencié) au grade 5 (carcinome anaplasique) et prend en compte les deux territoires les plus représentés au sein de la tumeur.
- Le score de Gleason correspond à la somme de deux grades (exemple : 4 + 3 = 7). Un score de Gleason élevé est de moins bon pronostic.
- Il existe des formes histologiques particulières :
  - le carcinome mucineux correspond à une forme résistante à la castration (score de Gleason = 4 + 4) ;
  - le carcinome neuroendocrine : c'est une variante très indifférenciée (5 + 5) avec apparition d'un contingent neuroendocrine avec expression de la chromogranine A et de la *Neurone-Specific Enolase* (NSE) au cours des stades résistants à la castration.

Tableau 156-I. Score de Gleason

Grade	Épithélium	Aspects histologiques
1	Prolifération monotone de glandes simples, arrondies, étroitement regroupées	Nodules arrondis aux bords bien dessinés
2	Glandes simples, arrondies, plus dispersées	Masses vaguement arrondies, aux bords mal définis
3A	Glandes simples, de taille moyenne, de forme, de taille et d'espacement irréguliers	Masses irrégulières aux bords déchiquetés
3B	Glandes simples, de très petite taille, de forme, de taille et d'espacement irréguliers	Masses irrégulières aux bords déchiquetés
3C	Massifs épithéliaux cribriformes ou papillaires, à bords réguliers	Zones irrégulières constituées de cylindres et massifs arrondis
4A	Massifs épithéliaux de glandes fusionnées	Massifs et cordons irréguliers de glandes fusionnées
4B	Même aspect que 4A, avec présence de cellules claires	Massifs et cordons irréguliers Aspects d'« hyper-néphrome »
5A	Massifs arrondis, papillaires ou cribriformes avec nécrose centrale	Cylindres et massifs arrondis disposés de façon variable, avec nécrose (« comédocarcinome »)
5B	Adénocarcinome anaplasique	Massifs très irréguliers

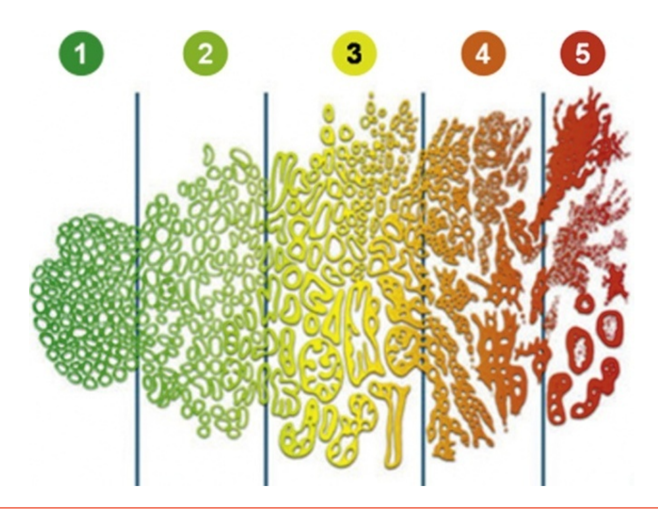


Fig. 156-2. Score de Gleason.
Adapté de Gleason DF. The Veteran's Administration Cooperative Urologic Research Group : histologic grading and clinical staging of prostatic carcinoma. In Tannenbaum M (ed.), *Urologic Pathology : The Prostate*. Lea and Febiger, Philadelphia, 1977; 171–198.
(Voir aussi cahier couleur.)

■ Les autres formes histologiques sont :
– les carcinomes non glandulaires : le carcinome épidermoïde et le carcinome urothélial primitif qui sont des formes rares;
– les tumeurs non épithéliales : les sarcomes (rhabdomyosarcome), les lymphomes, également rares;
– les tumeurs secondaires : par contigüité, localisation secondaire d'une hémopathie et métastases.

IV. PHYSIOPATHOLOGIE ITEM 138

■ Le cancer de la prostate est un cancer dépendant des androgènes : il n'y a pas de cancer de la prostate chez les eunuques. 0

■ Récemment, des gènes de fusion ont été impliqués dans la carcinogenèse du cancer de la prostate. Ces gènes de fusion sont retrouvés dans 30 % à 50 % des cancers de la prostate. 0

■ Le gène de fusion le plus fréquent est le *TMPRSS2-ERG*.

■ La testostérone est le principal androgène circulant chez l'homme : elle est sécrétée par les cellules de Leydig des testicules (95 %) et les surrénales (5 %).

■ La testostérone libre (3 %) est convertie en dihydrotestostérone (DHT) sous l'action de la 5-α-réductase située dans l'enveloppe nucléaire des cellules prostatiques.

■ La DHT se lie à un récepteur nucléaire pour former un complexe dimérique qui transloque dans le noyau pour se fixer sur des promoteurs de gènes (dont l'expression se trouve activée) impliquées dans la croissance des cellules prostatiques.

■ Il est possible de suivre l'évolution d'un cancer de la prostate par le dosage sérique du PSA dont le gène est contrôlé en partie par le récepteur aux androgènes (qui se fixe sur son promoteur).

- Plusieurs formes de PSA sont retrouvées dans le sérum. Environ 60 % du PSA est complexé avec l'α_1-antichymotrypsine et l'α_2-macroglobuline, et 40 % du PSA est considéré comme libre (alors qu'il est pratiquement complètement sous forme libre dans le liquide séminal).
- Le rapport PSA libre/PSA total est diminué de façon significative chez les hommes atteints de cancer de la prostate (tout le PSA est sous forme lié).

- **Les facteurs de risque reconnus** ITEM 139 sont :
  - l'âge : le risque augmente surtout après 50 ans ;
  - l'hérédité : des antécédents familiaux de cancer de la prostate augmentent le risque ;
  - l'ethnie afro-américaine, qui augmente le risque ;
  - les néoplasies intraprostatiques ;
0 – l'adénome n'est pas un facteur de risque.

- Évolution naturelle :
  - le cancer de la prostate s'étend localement en envahissant la capsule et les tissus prostatiques en particulier les vésicules séminales ;
  - c'est un cancer très lymphophile expliquant la fréquence élevée des métastases ganglionnaires ;
  - il diffuse ensuite vers plusieurs sites métastatiques, essentiellement l'os expliquant la fréquence des complications osseuses du cancer de la prostate.

V. DIAGNOSTIC ITEM 140

Les objectifs de la prise en charge sont :
- établir le diagnostic de cancer de la prostate ;
- déterminer le stade de la maladie pour guider la prise en charge ;
- rechercher des contre-indications aux traitements ;
- annoncer le diagnostic au patient conformément aux préconisations du dispositif d'annonce (*cf.* bonnes pratiques communes) et lui apporter l'information nécessaire afin qu'il participe activement à sa prise en charge.

A. Circonstances de découverte

- Fortuite lors d'un toucher rectal ou d'un dosage du PSA (PSA > 4 ng/ml).
- Des troubles fonctionnels urinaires peuvent être révélateurs ITEM 341 :
  - dysurie, impériosités, pollakiurie voire rétention aiguë d'urine ;
  - hématurie ou hémospermie ITEM 315 ;
  - douleur pelvienne.
- Découverte histologique fréquente sur une pièce d'adénectomie ou sur des copeaux de résection.
- Complications révélatrices :
  - complications osseuses : fracture spontanée, douleurs osseuses, compressions radiculaires avec sciatalgies voire compression médullaire ITEM 231 ;

– complications urologiques : insuffisance rénale par envahissement des uretères ou compression extrinsèque par des adénopathies ;
– complication mécanique par compression ganglionnaire : œdème des membres inférieurs par un obstacle sur le retour veineux ou lymphatique ;
– métastases viscérales (rares) : métastases hépatiques ou pulmonaires.

B. Examen clinique

- Le plus souvent **chez un patient de plus de 50 ans**.
- Il est complet, centré sur l'appareil urinaire.
- Le toucher rectal est le temps essentiel de l'examen clinique :

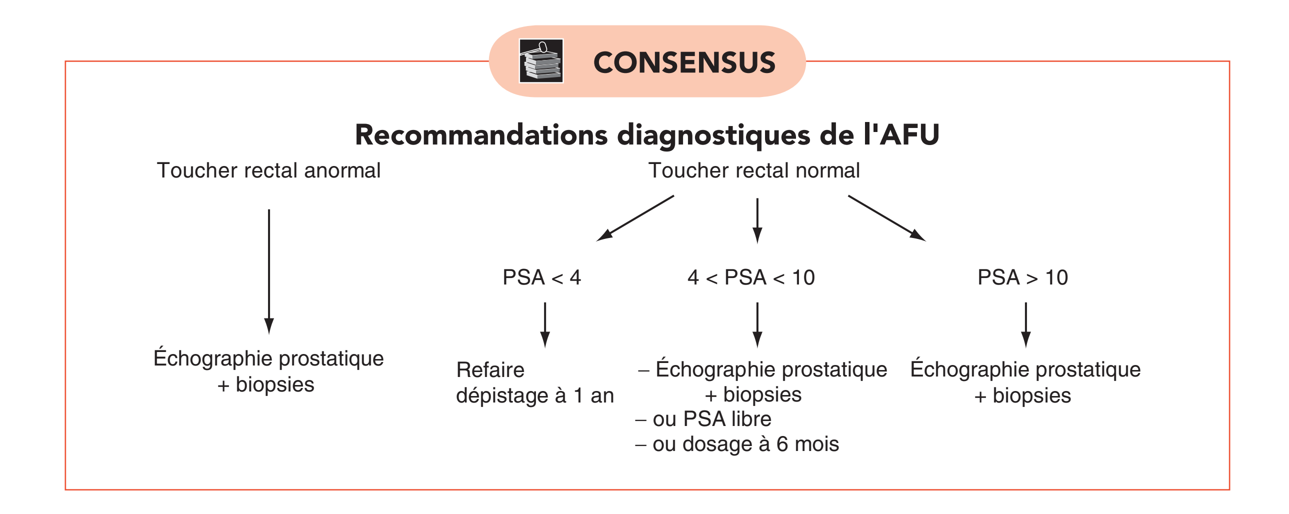
  – combiné au palper hypogastrique et après vidange vésicale ;
  – il n'explore que les faces antéro-latérales de la prostate ;
  – il peut être normal ;
  – il retrouve une lésion indurée, indolore, irrégulière, soit limitée à la prostate ou dépassant la capsule (prostate fixée) ;
  – la valeur prédictive positive (VPP) est de 30 % à 60 % ;
  – la valeur prédictive négative (VPN) est > 90 %.
- Le reste de l'examen recherche :
  – un globe vésical, des gros reins ;
  – un œdème des membres inférieurs ;
  – une thrombose veineuse profonde ;
  – des douleurs osseuses provoquées ;
  – des déficits moteurs et/ou sensitifs ;
  – une hépatomégalie.



C. Examens complémentaires

- PSA :
  – le PSA est une glycoprotéine présente dans le liquide séminal ;
  – le PSA est spécifique du tissu prostatique mais pas du cancer de la prostate ;
  – un PSA > 4 ng/ml est suspect de cancer de la prostate ;
  – la VPP du PSA pour un cancer de la prostate est 80 % si le PSA > 10 ng/ml ; 90 % si le PSA > 20 ng/ml ;
  – les autres causes d'élévation du PSA sont :
    • prostatite aiguë,
    • sondage urinaire,
    • toucher rectal prolongé,
    • biopsie prostatique,
    • cystoscopie,
    • résection transurétrale de prostate,
    • rétention aiguë d'urine,
    • adénome de prostate ;
  – le PSA augmente de 0,3 ng/ml par gramme d'adénome et de 3 ng/ml par gramme de cancer ;
  – en cas de PSA entre 4 et 10 ng/ml : on peut s'aider du PSA libre : un rapport PSA libre/PSA total bas (< 0,15) est en faveur d'un adénocarcinome ;

– le rapport PSA libre/PSA total est corrélé au risque de cancer de la prostate lorsque le PSA total est supérieur à 4 ng/ml. Le dosage du PSA libre n'est pas recommandé en première intention. Il est utile chez les patients qui ont déjà eu des biopsies prostatiques négatives, lorsque le PSA total reste élevé. Il permet d'indiquer de nouvelles biopsies lorsqu'il est bas.



■ L'échographie prostatique par voie endorectale :

O – elle met en évidence une zone nodulaire hypoéchogène ;
– parfois le cancer de la prostate peut être iso- ou hyperéchogène ;
– le plus souvent au niveau de la zone périphérique ;
– elle recherche dans le même temps un envahissement de la capsule, un envahissement des vésicules séminales ;
– elle permet la réalisation des biopsies prostatiques.

O ■ Les biopsies prostatiques :
– elles s'effectuent par voie transrectale sous échographie ;
– après information du patient sur les objectifs et les risques ;
– et obtention du consentement ;
O – après vérification de l'hémostase, antibiothérapie prophylactique, préparation rectale et anesthésie locale ;
– la biopsie est dirigée vers le nodule hypoéchogène ;
– ou en l'absence de nodule identifié : une cartographie est réalisée (3 à 6 biopsies systématiques de chaque lobe prostatique) ;
– les complications de la biopsie prostatique sont :
  • hémorragiques : rectorragie, hématurie, hémospermie,
  • infectieuses : prostatite ;
O – en cas de biopsie négative et de suspicion forte de cancer de la prostate, il faut refaire les biopsies ;
O – le diagnostic est affirmé par l'examen anatomopathologique :
  • d'une biopsie prostatique : elle précise le type histologique, la localisation au sein de la prostate, le nombre de biopsies prostatiques positives, la longueur du cancer sur la biopsie prostatique, l'atteinte de la capsule ou des tissus périprostatiques, le score de Gleason,

• d'une pièce d'adénectomie ou de copeaux de résection,
• d'une biopsie ou d'une pièce opératoire d'une métastase.

D. Bilan d'extension

■ Le bilan d'extension a trois objectifs : local, ganglionnaire et métastatique.

■ L'extension locale :

– précisée par le toucher rectal;
– l'échographie endorectale (*fig. 156-3*) :
  • recherche des signes de franchissement caspsulaire,
  • recherche une atteinte des vésicules séminales.



Fig. 156-3. Échographie endorectale : zone hypoéchogène de la prostate périphérique.
Source : *Radiodiagnostic*, par J.-M. Tubiana *et al.* Collection *Abrégés Connaissances et pratique*, Masson, Paris, 2004.

– l'IRM pelvienne (*fig. 156-4*) :
  • au mieux avec utilisation d'une antenne endorectale,
  • seul examen radiologique pour rechercher un envahissement extraprostatique : elle a une spécificité > 95 % et une sensibilité de 70 %,
  • un cancer de la prostate apparaît sous la forme d'un nodule hypointense sur les séquences pondérées en T2,
  • le franchissement de la capsule apparaît comme un hyposignal T2.

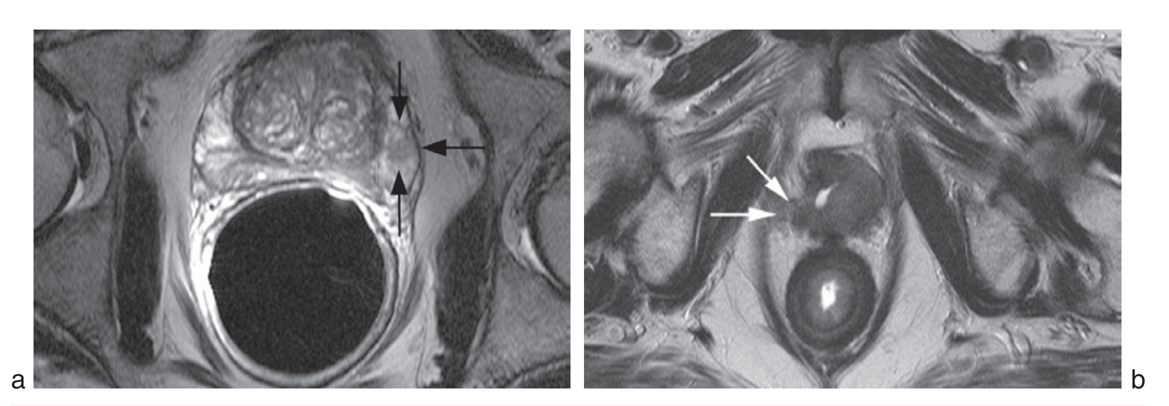


Fig. 156-4. IRM pelvienne. Tumeur de la prostate avec extension périprostatique.
Source : *Guide d'imagerie abdominopelvienne*, par L. Arrivé et J.-M. Tubiana. Masson, Paris, 2004.

- L'extension ganglionnaire par scanner pelvien ou IRM pelvienne :
  - ils évaluent la présence de ganglions suspects par leur taille ou leur morphologie ;
  - leur fiabilité est limitée pour détecter un envahissement ganglionnaire ;
  - ils sont réalisés en cas de risque intermédiaire ou élevé ;
  - l'examen à privilégier est l'IRM ;
  - le scanner à la recherche de métastases ganglionnaires est réalisé en cas de contre-indication à l'IRM.
- L'extension métastatique est essentiellement osseuse :
  - scintigraphie osseuse au Te99 (*fig. 156-5*) :
    - elle recherche des zones d'hyperfixations suspectes,
    - en cas de doute : il faut chercher à confirmer par un autre examen qui peut être : une radiographie standard, une IRM : en particulier pour les atteintes du rachis, un scanner avec coupes osseuses, une biopsie osseuse en cas de doute persistant,
    - O elle est recommandée en cas : de cancer T2b, PSA > 10 ng/ml, contingent histologique de grade 4, en pratique pour les tumeurs à risque intermédiaire et élevé ;

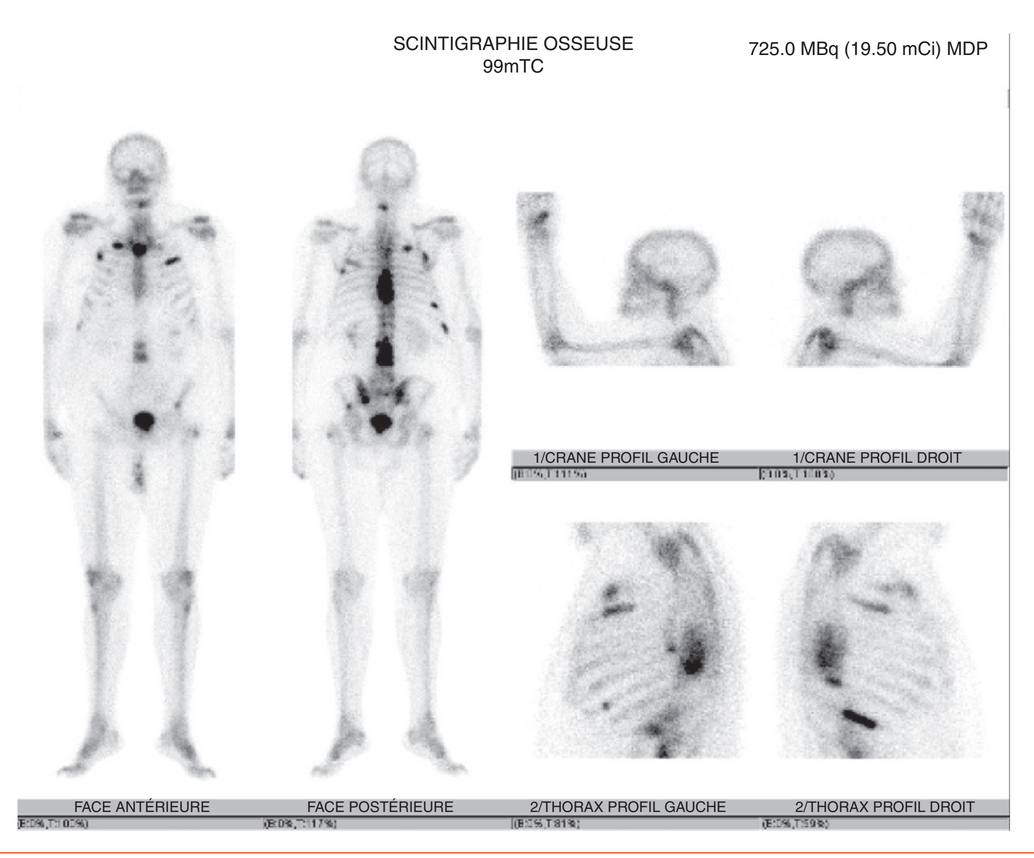


Fig. 156-5. Scintigraphie osseuse montrant de multiples fixations osseuses rachidiennes et costales notamment.

  - IRM corps entier :
    - avec séquence pondérée en T1 sans injection et une séquence pondérée en T2,
    - elle a une meilleure sensibilité et spécificité que la scintigraphie osseuse,
    - elle recherche des métastases osseuses en particulier au niveau du rachis (*fig. 156-6*) et du bassin ;



Fig. 156-6. IRM en pondération T2. Métastase rachidienne avec extension intracanalaire compressive.
Source : *Radiodiagnostic*, par J.-M. Tubiana *et al.* Collection *Abrégés Connaissances et pratique*, Masson, Paris, 2004.

- échographie hépatique ou scanner abdominal : en cas de cancer de la prostate métastatique agressif et/ou de perturbations du bilan hépatique (cytolyse et/ou cholestase) ;
- radiographie de thorax ou scanner thoracique : à la recherche de métastases pulmonaires (rares).

■ Le reste du bilan évalue les retentissements et les comorbidités :
- le retentissement rénal est évalué par :
  - le dosage de la créatinémie et de l'urée,
  - le scanner abdominopelvien qui recherche une dilatation urétérale souvent asymétrique, une vessie distendue, un résidu post-mictionnel ;
- une évaluation psychologique recherche :
  - des antécédents psychiatriques,
  - une dépression ;
- l'évaluation sociale recherche :
  - des situations à risque telles qu'un isolement social,
  - une diminution d'autonomie.

E. Classification

■ La classification à utiliser est la classification TNM.

■ Le T cote la taille de la tumeur, le N l'atteinte ganglionnaire et le M la présence ou non de métastases.

Classification TNM 2002 du cancer de la prostate

■ **T** : **tumeur primitive** :
- **T0** : absence de tumeur ;
- **T1** : tumeur non palpable ou non visible en imagerie :
  - T1a < 5 % du tissu réséqué,
  - T1b > 5 % du tissu réséqué,
  - T1c : découverte par élévation du PSA et réalisation de biopsies prostatiques ;

- **T2** : tumeur limitée à la prostate (apex et capsule compris) :
  - T2a : atteinte de la moitié d'un lobe ou moins,
  - T2b : atteinte de plus de la moitié d'un lobe sans atteinte de l'autre lobe,
  - T2c : atteinte des deux lobes ;
- **T3** : extension au-delà de la capsule :
  - T3a : extension extracapsulaire,
  - T3b : extension aux vésicules séminales ;
- **T4** : extension aux organes adjacents (col vésical, sphincter urétral, rectum, paroi pelvienne) ou tumeur fixée.

- **N** : **ganglions régionaux** :
  - **N0** : absence de métastase ganglionnaire ;
  - **N1** : atteinte ganglionnaire(s) régionale(s).
- **M** : **métastases à distance** :
  - **M0** : absence de métastases à distance ;
  - **M1** : métastases à distance :
    - M1a : ganglions non régionaux,
    - M1b : os,
    - M1c : autres sites.

VI. PRONOSTIC

A. Facteurs pronostiques

O
- Les trois facteurs pronostiques les plus importants sont :
  - le score de Gleason ;
  - le stade clinique ;
  - le taux de PSA initial.
- Les autres facteurs pronostiques sont :
  - la présence dominante de grades 4 ou 5 ;
  - le pourcentage de tissu tumoral sur les biopsies prostatiques ;
  - le pourcentage de biopsies prostatiques positives ;
  - la cinétique du PSA (vélocité et temps de doublement) :
    - la combinaison de ces facteurs pronostiques permet d'évaluer le risque d'atteinte extracapsulaire ou ganglionnaire à l'aide de table (de Partin) ou normogrammes (de Kattan),
    - O en pratique, la stratégie thérapeutique est fondée sur les groupes à risque de D'Amico,
    - les facteurs pronostiques de D'Amico permettent de déterminer les indications du bilan d'extension,
    - les examens d'imagerie ne sont réalisés que s'ils ont une incidence sur la prise en charge du patient et pour les tumeurs localisées selon le risque de rechute établi par la classification de D'Amico : **chez les patients à risque faible**, le bilan d'une atteinte ganglionnaire ou métastatique n'est pas indiqué ; **chez les patients à risque intermédiaire ou élevé,** il peut comporter une scintigraphie osseuse, un scanner ou une IRM abdominopelvienne.

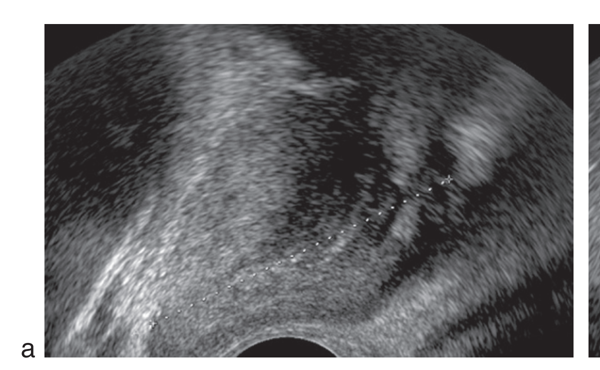
Groupes à risque de D'Amico

- Faible risque : PSA ≤ 10 ng/ml et score de Gleason ≤ 6 et stade clinique T1c ou T2a.
- Risque intermédiaire : PSA entre 11 et 20 ng/ml ou score de Gleason = 7 ou stade clinique T2b.
- Risque élevé : PSA ≥ 21 ng/ml ou score de Gleason ≥ 8 ou stade clinique ≥ T2C.

- Après chirurgie, les facteurs de risque de récidive sont :
  - la valeur du PSA à 2 mois (indétectable normalement);
  - l'atteinte ganglionnaire;
  - l'effraction capsulaire;
  - l'atteinte des vésicules séminales;
  - les marges chirurgicales.
- Après radiothérapie et curiethérapie, un nadir du PSA < 0,5 ng/ml est un facteur de bon pronostic.

B. Diagnostic différentiel

- Devant une prostate indurée :
  - l'adénome de la prostate :
    - c'est une tumeur bénigne (adénomyofibrome),
    - il se manifeste le plus souvent par des signes urinaires obstructifs,
    - le toucher rectal retrouve une prostate hypertrophiée, régulière, lisse, indolore et de consistance élastique,
    - l'échographie retrouve une zone hétérogène centrale (*fig. 156-7*),
    - le PSA peut être élevé,
    - les biopsies affirmeront le diagnostic;
  - une prostatite tuberculeuse ou un noyau de prostatite chronique;
  - lithiase prostatique;
  - extension prostatique d'un cancer de voisinage (cancer de la vessie).



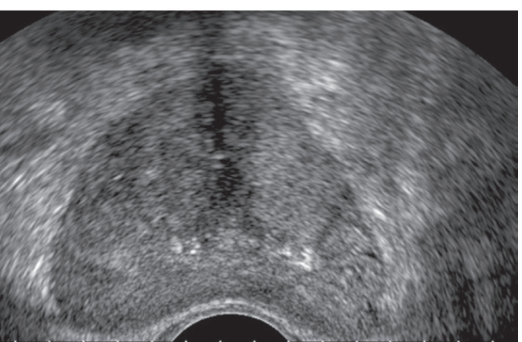


Fig. 156-7. Échographie endorectale coupes axiale (a) et longitudinale (b).
Source : *Radiodiagnostic*, par J.-M. Tubiana *et al.* Collection *Abrégés Connaissances et pratique*, Masson, Paris, 2004.

- Devant un PSA élevé : voir section Diagnostic.
- Devant une lésion osseuse ostéocondensante :
  - métastases d'autre cancer :
    - ce sont essentiellement le cancer du rein, du sein ou de la thyroïde,

    - le contexte permet de faire le diagnostic,
    - en cas de doute, la biopsie osseuse fera le diagnostic ;
  - maladie de Paget :
    - maladie osseuse localisée, mono- ou polyostotique, qui progresse lentement au sein des os atteints,
    - elle se caractérise par une accélération du remodelage osseux entraînant des douleurs et un risque de complications osseuses, articulaires ou neurologiques,
    - la scintigraphie met en évidence une hyperfixation intense sur les os atteints,
    - le contexte permet de faire le diagnostic (PSA, toucher rectal).



VII. TRAITEMENT



CONSENSUS

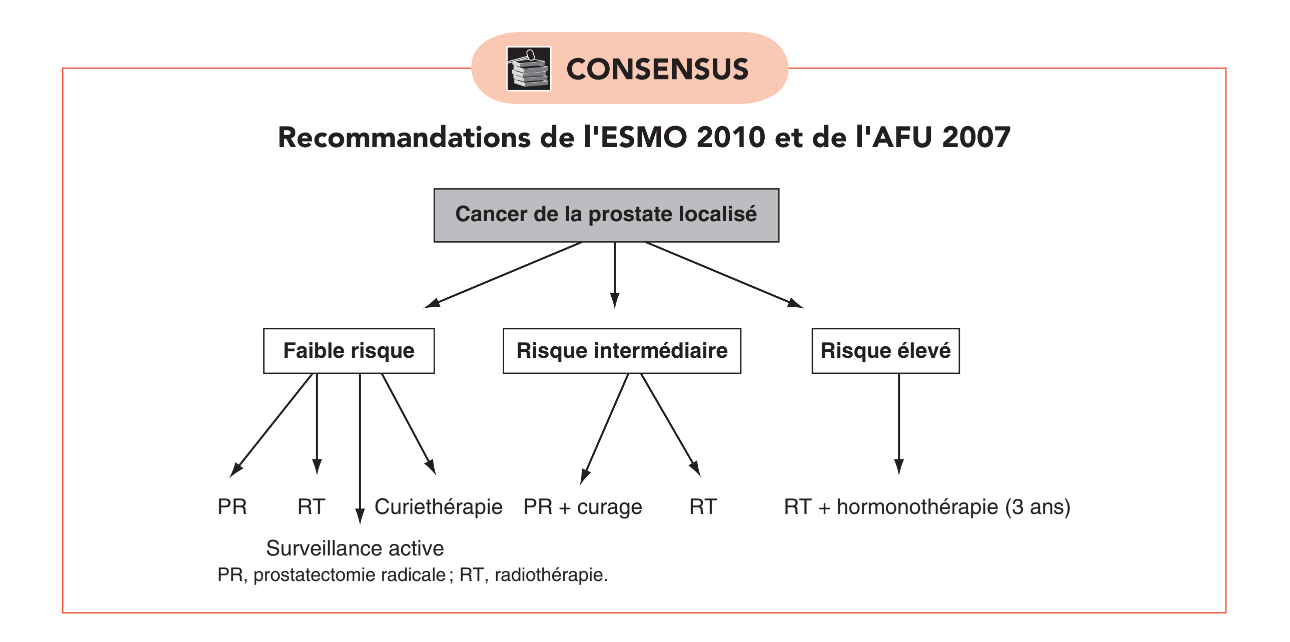
Qualité de la prise en charge d'un patient atteint d'un cancer de la prostate (recommandations de l'INCA)

- La prise en charge thérapeutique est définie en accord avec le patient sur la base de l'avis rendu en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP).
- Les indications sont établies en fonction :
  - des caractéristiques du cancer : score de Gleason, ainsi que le nombre de biopsie(s) positive(s), la longueur de tissu tumoral, le toucher rectal, des caractéristiques de la prostate : une grosse prostate obstructive contre-indique la curiethérapie et n'est pas une bonne indication de la radiothérapie ;
  - des caractéristiques du patient (âge, comorbidités) ;
  - des préférences du patient.
- La mise en place de ces stratégies multimodales nécessite une étroite collaboration entre les différents thérapeutes autour de l'urologue, pour éclairer au mieux le choix du patient.
- Cette collaboration et le choix de la stratégie thérapeutique proposée au patient se concrétisent lors de la réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) d'onco-urologie au cours de laquelle le dossier est présenté.
- La stratégie thérapeutique est consignée dans le programme personnalisé de soins (PPS) remis au patient.
- Les traitements médicaux prescrits doivent l'être en accord avec l'encadrement réglementaire des produits utilisés.
- La participation à des essais cliniques se déroulant dans le cadre de la loi (loi Huriet du 20 décembre 1988) doit être encouragée.
- Une symptomatologie douloureuse doit être systématiquement recherchée et traitée.



- **La prise en charge repose sur le stade et la classification de D'Amico pour les cancers localisés :**
  - décider de la prise en charge :
    - traitement curatif d'emblée ou,
    - surveillance active avec traitement curatif différé ou,
    - traitement palliatif d'emblée ou,
    - abstention/surveillance avec traitement palliatif différé ;

– limiter les complications liées au traitement et minimiser les séquelles thérapeutiques ;
– préserver la qualité de vie ;
– proposer un soutien, un accompagnement et une éducation thérapeutique au patient et à son entourage.



A. Cancers de la prostate localisés à faible risque

- L'objectif est curatif.
- quatre options sont possibles.
- Surveillance active : 0
  – elle consiste à surveiller étroitement des cancers à faible risque d'évolution au cours de la vie du patient. Elle consiste à évaluer régulièrement l'évolution de la maladie afin de retarder au maximum le traitement, tout en restant curable ;
  – elle permet de réduire les effets secondaires chez les patients dont le cancer évolue très lentement ;
  – l'évolution est suivie par un contrôle du PSA tous les 6 mois et un contrôle histologique par biopsies prostatiques à 1 an puis tous les 2 à 3 ans ;
  – les indications sont essentiellement :
    - découverte fortuite après résection transurétrale de la prostate : stade T1 a pour les patients avec une espérance de vie estimée supérieure à 10 ans,
    - tumeur révélée par une élévation isolée des PSA et en l'absence de toute symptomatologie clinique : espérance de vie estimée < à 10 ans : une surveillance active peut être discutée pour les stades T1-T2 chez les patients asymptomatiques ; espérance de vie estimée > à 10 ans : la surveillance active peut être discutée pour les tumeurs localisées si 2 biopsies au plus sont positives et aucune ne comprend plus de 3 mm de cancer ;
  – un traitement curatif devra être envisagé en cas de :
    - stade clinique > T2a,

- temps de doublement du PSA < 3 ans,
- PSA supérieur à 10 ng/ml,
- plus de 2 biopsies positives,
- score de Gleason à 7 ou plus,
- longueur du tissu tumoral de plus de 3 mm sur une biopsie.

O ■ Prostatectomie totale :
– elle consiste en l'exérèse de la prostate et des vésicules séminales ;
– par voie rétropubienne, périnéale ou par voie laparoscopique ;
– le curage ganglionnaire ilio-obturateur bilatéral n'est pas obligatoire ;
– la préservation des bandelettes neurovasculaires permet de limiter les conséquences sur la fonction sexuelle ;
– un traitement adjuvant (radiothérapie et/ou hormonothérapie) peut être indiqué en fonction des résultats histologiques de la pièce opératoire ;
– les effets secondaires sont :
  - les complications thromboemboliques (5 %),
  - les complications infectieuses (5 %),
  - la dysérection (30 à 90 %),
  - l'incontinence (5 à 40 %),
  - la plaie rectale (5 %),
  - un lymphocèle (5 %),
  - le décès (1 à 2 %),
  - sténose de l'urètre (5 à 10 %),
  - sténose du col vésical (5 à 10 %).

O ■ Curiethérapie avec implants permanents d'iode 125 :
– elle consiste à implanter des grains d'iode radioactifs par voie périnéale et sous contrôle échographique sous anesthésie (locale ou générale) ;
– les contre-indications sont un volume prostatique > 50 ml, un antécédent de résection transurétrale de prostate et des signes urinaires obstructifs.

O ■ Radiothérapie externe du volume prostatique :
– en utilisant des photons de haute énergie ;
– par la technique conformationnelle pour réduire les effets secondaires sur les organes de voisinage ;
– la dose est de 70 Gy en 35 fractions ;
– les effets secondaires de la radiothérapie ou de la curiethérapie sont :
  - des impériosités (40 %),
  - diarrhée (5 à 50 %),
  - rectite aiguë (5 %),
  - radiodermite (15 %),
  - rectite chronique (5 à 30 %),
  - cystite chronique (5 à 30 %),
  - une dysérection (5 à 50 %),
  - sténose urétrale (< 5 %),
  - sténose digestive (1 à 30 %).

B. Cancers de la prostate localisés à risque intermédiaire

- L'objectif est curatif.
- Il existe deux options principales.
- La prostatectomie totale :
  - selon les mêmes modalités que pour les cancers à faible risque ;
  - le curage ganglionnaire est recommandé.
- L'irradiation externe :
  - avec augmentation de dose (74 Gy) ;
  - ou associée à une hormonothérapie courte (6 mois) par agonistes de la LH-RH.
- La surveillance active ou une hormonothérapie peuvent être des options possibles chez les patients avec espérance de vie < 10 ans.



C. Cancers de la prostate localisés à risque élevé

- L'objectif est curatif.



CONSENSUS

Recommandation de l'INCA 2010

L'indication de la radiothérapie conformationnelle de la loge prostatique associée à une hormonothérapie est validée chez ces patients.

- Le traitement de référence consiste en une association de radiothérapie et d'hormonothérapie prolongée (3 ans).
- Le champ d'irradiation comprend également les aires ganglionnaires.
- Un curage ganglionnaire à visée de stadification peut être discuté pour moduler le champ d'irradiation.
- Rarement, une prostatectomie avec curage ganglionnaire et sans préservation des bandelettes peut être envisagée (hommes jeunes, signes fonctionnels urinaires, à faible risque d'extension métastatique).
- Si une prostatectomie a été réalisée pour une tumeur localisée de risque faible ou intermédiaire et que l'histologie montre une atteinte ganglionnaire, un traitement adjuvant par bicalutamide est recommandé.



D. Cancers de la prostate métastatique ganglionnaire

- L'hormonothérapie prolongée est le traitement de référence.
- Une radiothérapie externe de la loge prostatique étendue aux ganglions pelviens peut être indiquée en cas d'envahissement ganglionnaire limité, associé à un taux de PSA et un score de Gleason faible. Son indication sera d'autant plus justifiée que le risque d'évolution métastatique apparaît faible.



E. Cancers de la prostate métastatique (osseux ou viscéral)

- L'objectif est palliatif.
- Une castration androgénique immédiate en première intention est recommandée (*fig. 156-8*) : 0
  - par voie chimique : agonistes de la LH-RH ;
  - ou par voie chirurgicale : ablation de la pulpe testiculaire laissant en place l'albuginée ;

– la testostérone doit être inférieure à 50 ng/dl entraînant ainsi tous les effets secondaires d'un hypogonadisme (diminution de la libido, impuissance, bouffées de chaleur, gynécomasties);

– un anti-androgène non stéroïdien doit être associé les trois premières semaines pour éviter l'effet *flare-up* réalisant ainsi un blocage androgénique complet (la chute de la testostéronémie est précédée d'une brève poussée d'hyperandrogénie responsable d'une aggravation des symptômes douloureux ou mécaniques);

– l'hormonosensibilité est constatée chez 85 % des patients mais elle n'est pas
0 absolue, constante et définitive. Elle dure 24 à 36 mois ;

0 – les agonistes de la LH-RH doivent être poursuivis à vie même en cas de progression;

– les agonistes de la LH-RH sont :
  - la triptoréline (*Décapeptyl*),
  - la leuproréline (*Enantone*),
  - la goséréline (*Zoladex*);

– les anti-androgènes :
  - inhibent l'action des androgènes au niveau des organes cibles,
  - peuvent être stéroïdiens : l'acétate de cyprotérone (possède également une action centrale antigonadotrope),
  - ou non stéroïdiens : le flutamide, le nilutamide et le bicalutamide;

– les œstrogènes peuvent être utilisés :
  - ils bloquent la production hypophysaire de LH et donc indirectement la production de testostérone par les testicules,
  - ils agissent aussi sur la sécrétion surrénalienne et directement sur le tissu tumoral,
  - diéthylbestérol et ST 52 : les effets secondaires sont essentiellement les accidents thromboemboliques veineux et la gynécomastie.

■ En cas de progression sous castration androgénique, un blocage androgénique complet (ajout d'un anti-androgène non stéroïdien) est recommandé :

– en cas de progression : arrêter l'anti-androgène périphérique qui permet d'obtenir une réponse dans 20 % des cas (syndrome de retrait);

– discuter l'introduction des œstrogènes.

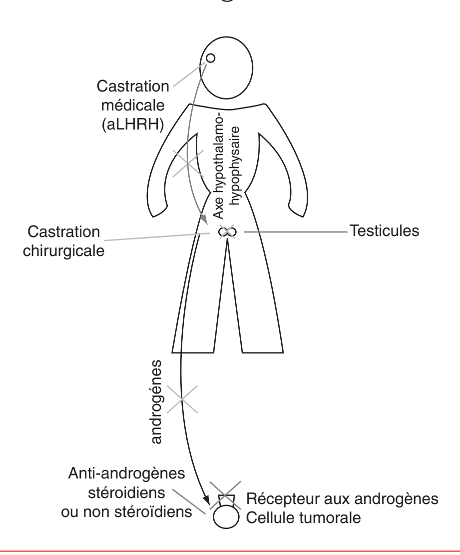
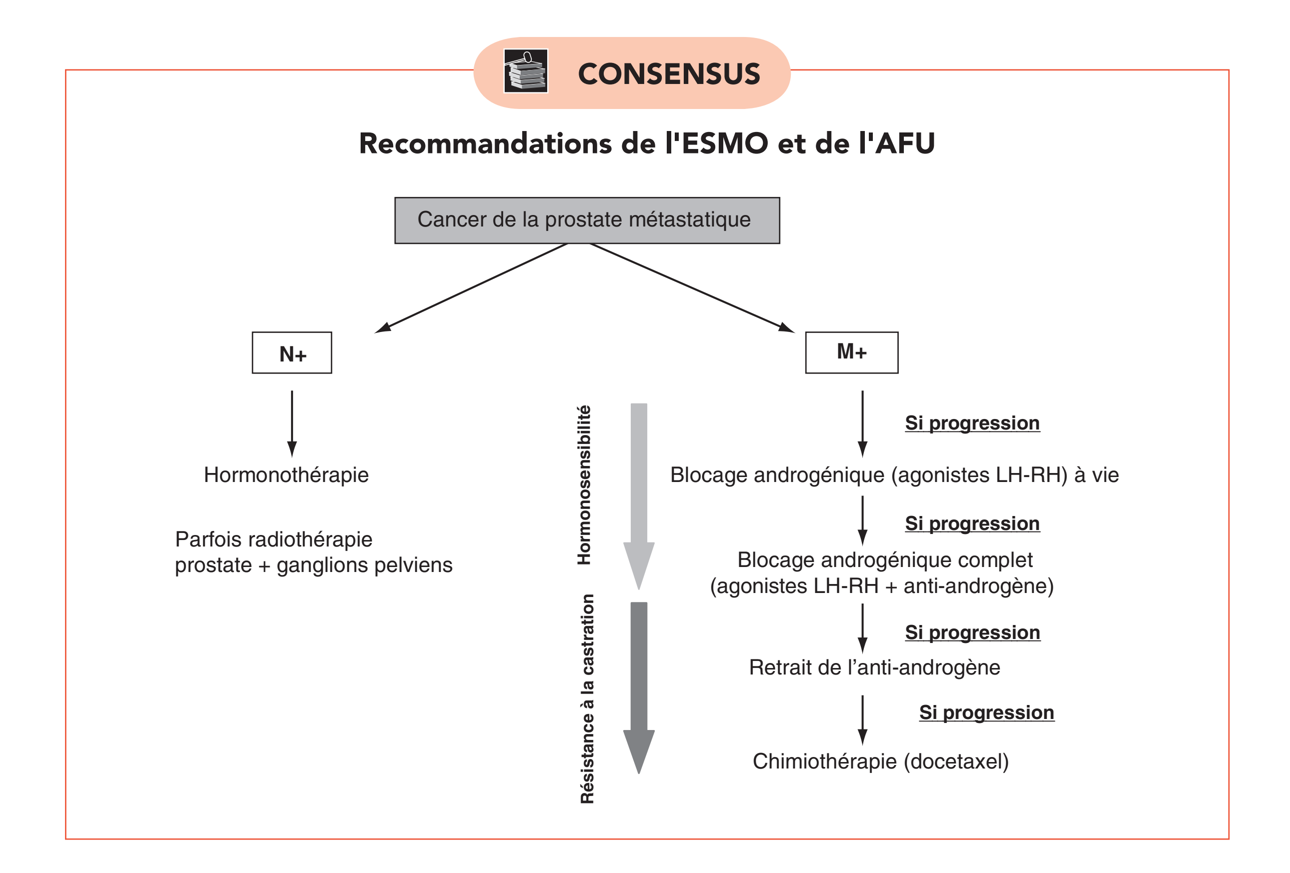


Fig. 156-8. Schéma simplifié de l'hormonothérapie utilisée dans le cancer de la prostate.

■ Chez les patients réfractaires à la castration androgénique complète, particulièrement s'ils sont symptomatiques ou si le PSA augmente rapidement, une chimiothérapie est indiquée : 0
- le protocole de référence est une association du docetaxel et la prednisone ;
- elle permet d'améliorer la survie globale, les douleurs et la qualité de vie ;
- les autres médicaments en seconde ligne sont : la mitoxantrone, la suramine, l'adriamycine, l'estramustine.



■ Ne pas oublier les mesures associées :
- traitement de la douleur :
  - traitement médicamenteux adapté à l'intensité de la douleur,
  - irradiation localisée en cas de zones douloureuses, d'épidurite ou de tassement vertébral,
  - irradiation métabolique en cas de localisations osseuses douloureuses multiples ;
- traitement des complications osseuses :
  - traitement préventif des complications osseuses (douleur, fractures, compression médullaire) par biphosphonate (acide zoledronique, *Zometa*) en cas de cancer de la prostate résistant à la castration avec métastases osseuses,
  - cimentoplastie ou geste chirurgical orthopédique d'une lésion à risque ;
- préservation de la qualité de vie :
  - transfusion en cas d'anémie par envahissement médullaire,
  - résection transurétrale en cas de rétention urinaire vésicale ;

– éducation thérapeutique :
  - elle comporte l'apprentissage et l'évaluation des connaissances du patient ou de son entourage : la compréhension de la maladie et des symptômes présents et futurs, l'information sur les stratégies thérapeutiques, l'information sur l'évolution des thérapeutiques et leurs effets indésirables,
  - elle commence dès l'annonce du diagnostic et tient compte de l'état psychologique, du projet de vie et de l'environnement du patient.

VIII. PRONOSTIC

- Le cancer de la prostate est un cancer d'évolution lente.
- Le pronostic des formes localisées est bon (*tableau 156-II*).

Tableau 156-II. Pronostic de survie à 5 ans du cancer de la prostate

Stade	I	II	III	IV
Survie à 5 ans	100 %	90 %	75 %	60 %

IX. SURVEILLANCE

- Elle a pour but :
  – de rechercher des signes en faveur d'une progression tumorale (signes urinaires obstructifs, douleurs osseuses…) ;
  – de rechercher des effets secondaires des différents traitements ;
  – d'organiser les soins nécessaires à la qualité de vie ;
  – de faciliter la réinsertion sociale ou professionnelle ;
  – d'éduquer le patient.
- Elle est :
  – clinique : examen clinique complet (toucher rectal, aires ganglionnaires, palpation des structures osseuses) ;
  – biologique :
    - PSA sérique : à 3 mois, 6 mois puis tous les 6 mois pendant 3 ans puis tous les ans,
    - transaminases si anti-androgène : à un mois, 3 mois et 6 mois,
    - créatinémie : en cas de tumeur localement évoluée ou d'envahissement des uretères ;
  – radiologique :
    - scintigraphie osseuse : en cas de PSA > 5 ng/ml après prostatectomie ou radiothérapie ou de signes cliniques,
    - scanner abdomino-pelvien : en cas de suspicion d'atteinte ganglionnaire,
    - IRM du rachis : en cas de suspicion d'atteinte vertébrale.
- **Complications liées au traitement** :
  – après la chirurgie : incontinence urinaire précoce transitoire, dysfonction érectile ;

– après la radiothérapie : dysurie précoce et impériosités tardives, hématurie précoce ou retardée, dysfonction érectile, troubles digestifs, rectorragies, second cancer au niveau du pelvis ;

– après l'hormonothérapie : baisse de la libido, amyotrophie, bouffées de chaleur, gynécomastie, syndrome métabolique, ostéoporose.

- Complications liées au cancer :

  – locales : hématurie, rétention vésicale, aiguë ou chronique, insuffisance rénale, œdème des membres inférieurs par compression veineuse ou lymphatique ;

  – métastatiques : douleur osseuse, fracture, tassement, compression médullaire ou radiculaire, épidurite, métastases hépatiques ou pulmonaires, insuffisance médullaire ;

  – générales : dépression, dénutrition, CIVD ;

  – iatrogènes : complications de la chirurgie, de la radiothérapie, de l'hormonothérapie et la chimiothérapie.

Fiche **Dernier tour**

Tumeurs de la prostate

Épidémiologie

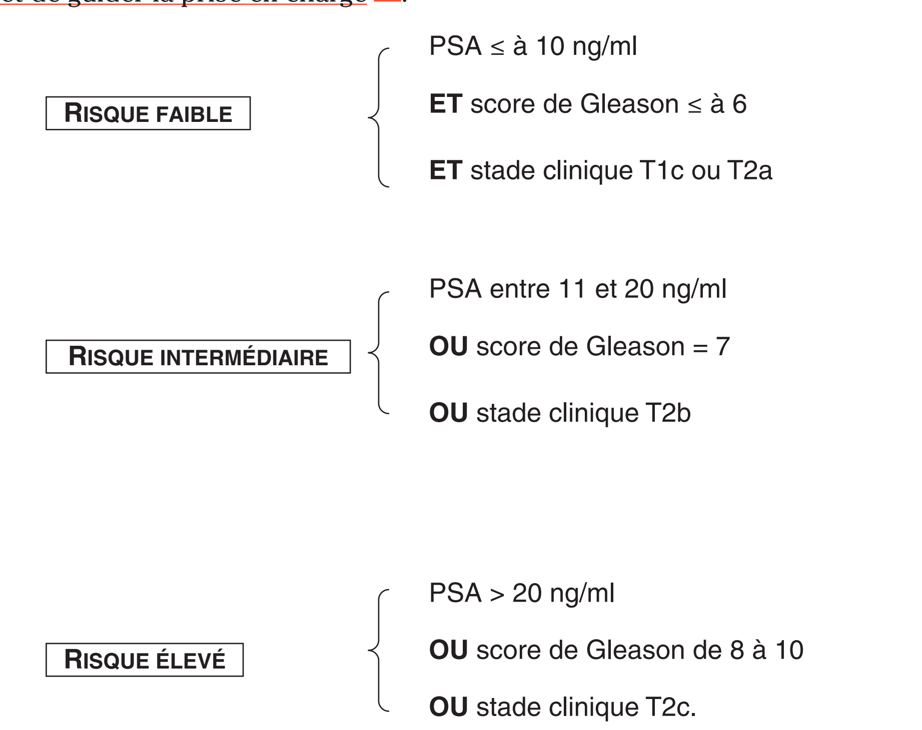
■ Incidence : 71 000 nouveaux cas en France en 2009, **1er rang en fréquence**. Le taux d'incidence standardisé est de 130 pour 100 000 habitants. **Elle augmente chaque année**.
■ Mortalité : plus de 9 000 décès en France en 2009, 4e cause de décès par cancer, 2e chez l'homme. Le taux de mortalité standardisé est de 13 pour 100 000 habitants et diminue chaque année.
■ C'est un cancer de bon pronostic, la survie à 5 ans est de 85–90 %.

Anatomopathologie

■ Il s'agit d'adénocarcinome O.
■ Les adénocarcinomes de la prostate sont le plus souvent multifocaux et développés à partir de la zone périphérique.
■ Le score de Gleason est un score histopronostique coté de 2 à 10 : plus le score est haut, plus la forme est indifférenciée, plus le cancer est agressif O.
■ Le score de Gleason prend en compte les deux contingents les plus représentés.

Diagnostic

■ Le diagnostic de cancer de la prostate est porté sur l'examen histologique.
■ La biopsie peut être demandée devant une anomalie constatée au toucher rectal (TR) et/ou une élévation du PSA sérique total.
■ Des signes urologiques ou généraux peuvent également être associés.
■ Le diagnostic repose sur le toucher rectal et le PSA (> 4 ng/ml) O.
■ Il est affirmé par l'examen anatomopathologique des biopsies prostatiques réalisées sous échographie endorectale ou sur des copeaux de résection d'un adénome de la prostate O.
■ Le bilan d'extension repose sur trois facteurs pronostiques O :
– le taux sérique du PSA ;
– le stade clinique ;
– le score de Gleason.
■ Il existe une classification pronostique des cancers de la prostate (d'après D'Amico) qui permet de guider la prise en charge O.

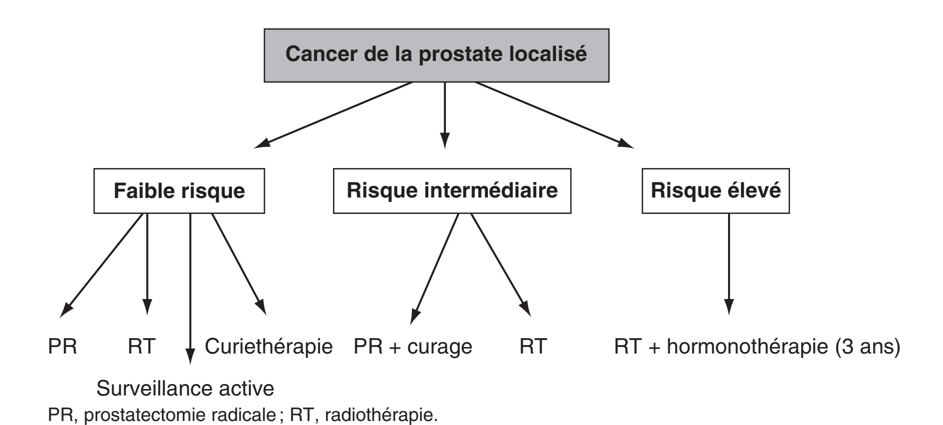


Fiche Dernier tour

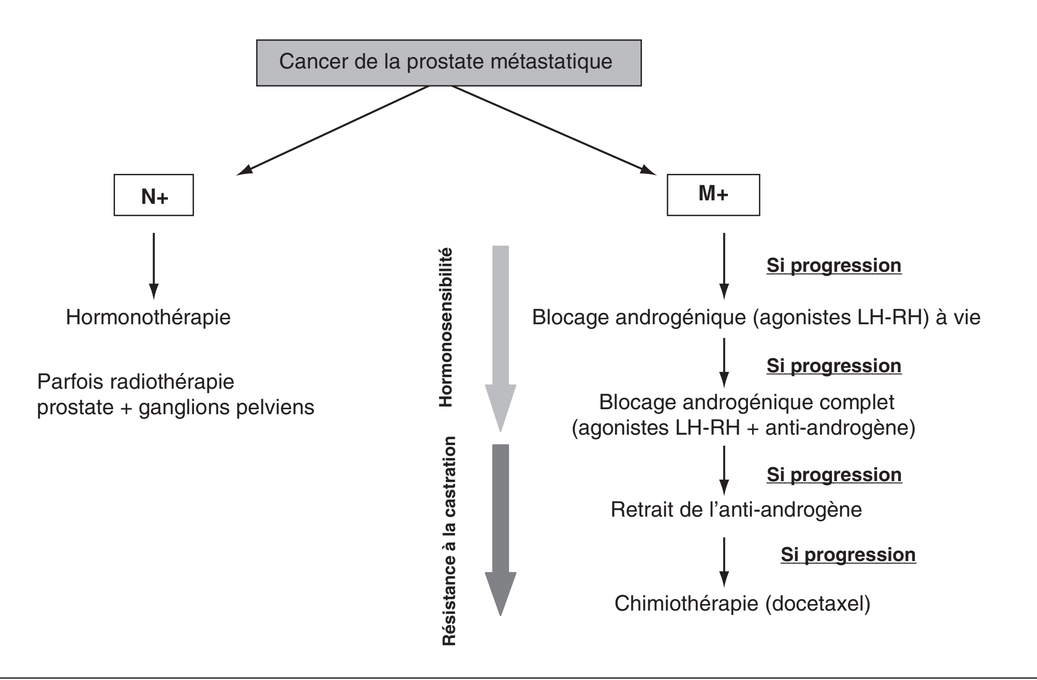
■ Le bilan d'extension comprend :
– une scintigraphie osseuse (optionnelle pour les tumeurs à faible risque) ;
– une IRM abdomino-pelvienne pour évaluer l'extension ganglionnaire (ou TDM si non disponible) ;
– une IRM prostatique pour évaluer l'extension extraprostatique ;
– un curage ilio-obturateur du territoire iliaque au carrefour aortique (optionnel si faible risque) si le résultat influence les modalités de la radiothérapie ou la durée de l'hormonothérapie.

Traitement

■ Un seuil minimal d'espérance de vie de 10 années est retenu pour proposer un traitement à visée curative pour un cancer localisé de la prostate.



PR, prostatectomie radicale ; RT, radiothérapie.



Fiche Dernier tour

Surveillance

- Elle est à vie.
- Elle repose sur l'examen clinique (toucher rectal) et le PSA.
- Tous les 3 mois la première année puis tous les 6 mois pendant 3 ans puis tous les ans.
- Une scintigraphie osseuse, une IRM ou un scanner abdominopelvien sont indiqués en cas de symptômes évocateurs ou d'élévation du PSA > 5 ng/ml.

Pronostic

Stade	I	II	III	IV
Survie à 5 ans	100 %	90 %	75 %	60 %

ITEM 157

Tumeurs du poumon primitives et secondaires

	Tour 1	Tour 2	Tour 3	Dernier tour
Date				

OBJECTIFS

- Diagnostiquer une tumeur du poumon primitive et secondaire.
- Argumenter l'attitude thérapeutique et planifier le suivi du patient.

LIENS TRANSVERSAUX

- ITEM 86 Infections bronchopulmonaires de l'adulte.
- ITEM 135 Thrombose veineuse profonde et embolie pulmonaire.
- ITEM 138 Cancer : épidémiologie, cancérogenèse, développement tumoral, classification.
- ITEM 139 Facteurs de risque, prévention, dépistage des cancers.
- ITEM 140 Diagnostic des cancers.
- ITEM 141 Traitement des cancers.
- ITEM 142 Prise en charge et accompagnement d'un malade cancéreux.
- ITEM 312 Épanchement pleural.
- ITEM 317 Hémoptysie.
- ITEM 324 Opacités et masses intra thoraciques.

Sujets tombés

Sujets tombés aux concours de l'Internat et aux ENC : 1997, 1998, 2000, 2001, 2002, 2006, 2009

- 1997, zone Nord : Un patient de 50 ans, ayant fumé l'équivalent de 30 paquets-année a présenté un carcinome de la bronche lobaire supérieure droite. Cette tumeur a été classée T2N1M0 et traitée par une exérèse chirurgicale suivie d'une radiothérapie. Un an après la fin de l'irradiation, ce patient présente une douleur très vive, à type de brûlure permanente, qui s'étend sur la face interne du bras droit, de l'avant-bras droit, et descend jusqu'à l'extrémité des deux dernières phalanges du bras droit. L'examen clinique permet de palper au moins deux adénopathies sus-claviculaires droites, de un à deux centimètres de diamètre et de consistance très dure. À droite, on constate aussi un myosis et un léger rétrécissement de la fente palpébrale. Les douleurs ne sont pas calmées par 6 à 8 prises quotidiennes d'une association de paracétamol et de codéine. Ce patient est hospitalisé en urgence.
  1) Quels actes médicaux vous semblent prioritaires durant les premières 24 h de l'hospitalisation ?
  2) Un médecin de garde a prescrit du *Temgésic* (buprénorphine) en complément de l'association paracétamol codéine. Qu'en pensez-vous ?
  3) Quelles sont les causes les plus probables des douleurs du membre supérieur droit ?

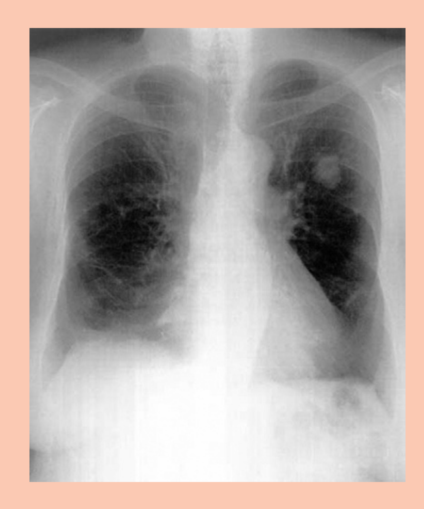


4) Toujours pour ces douleurs du membre supérieur droit, quels peuvent être les médicaments utiles en dehors des analgésiques purs ?
5) L'entourage du patient vous signale qu'il n'a pas cessé totalement de fumer et qu'il consomme encore une dizaine de cigarettes par jour. Que faites-vous ?

- 1998, zone Sud : Un homme de 72 ans, sans antécédent particulier en dehors d'un tabagisme chiffré à 40 paquets-année est hospitalisé pour troubles de la conscience et vomissements existant depuis plusieurs jours. Sa TA est à 150/70 mm Hg (ce qui correspond aux valeurs habituelles). L'examen neurologique ne révèle ni déficit moteur, ni signe de localisation. Le bilan sanguin veineux donne les résultats suivants : Na^+ 120 mmol/l ; K^+ 3,2 mmol/l ; Ca^{++} 3,2 mmol/l ; phosphore 0,8 mmol/l ; Cl^- 90 mmol/l ; glucose 5 mmol/l ; créatinine 85 µmol/l ; protides 68 g/l ; Ht 42 % - CO_2 total = 23 mmol/l. Sur un échantillon d'urines, les résultats des examens sont les suivants : Na^+ 140 mmol/l ; K^+ 70 mmol/l ; Cl^- 108 mmol/l ; urée 380 mmol/l.

1) Quel est l'état d'hydratation du patient ? Justifiez votre réponse.
2) Les vomissements sont-ils responsables des troubles hydro-électrolytiques ? Justifiez votre réponse.
3) Quel est le mécanisme, qui explique les faits observés, probablement responsable du trouble hydro-électrolytique ?
4) Quelle est l'étiologie probable de ce mécanisme ?
5) Quel traitement symptomatique proposez-vous pour corriger l'hyponatrémie ?

- 2000, zone Sud : Une femme de 79 ans est adressée pour une opacité pulmonaire radiologique découverte lors d'un examen de surveillance bi-annuel. L'interrogatoire trouve comme seuls antécédents un tabagisme à 30 paquets-année interrompu en 1993, une tachycardie jonctionnelle traitée depuis 1991 et une lobectomie inférieure droite réalisée trois ans avant la consultation présente, pour le traitement d'un carcinome épidermoïde bien différencié, classé en postopératoire T2N0M0. La patiente se sent en parfait état général. L'examen physique est normal, en dehors de la cicatrice de thoracotomie droite. Les résultats des principaux examens complémentaires sont les suivants : leucocytes 7200 leucocytes/mm^3 avec une formule sanguine normale, hémoglobine à 14,9 g/100 ml et plaquettes à 330000/mm^3. Le bilan hépatique, l'ionogramme sanguin et la créatininémie sont normaux. Le VEMS est à 1400 ml pour une valeur théorique à 2000 ml. Les gaz du sang en air ambiant montrent une PaO_2 à 86 mm Hg, une $PaCO_2$ à 38 mm Hg, un pH à 7,42 et une réserve alcaline à 24 mm/l.



1) Décrivez la radiographie de thorax présentée.
2) Quelles sont vos hypothèses diagnostiques concernant la nature de l'opacité radiologique observée sur la radiographie de thorax ?
3) Quels sont les examens paracliniques que vous allez proposer à la patiente pour déterminer la nature de l'opacité radiologique observée ?
4) Les examens que vous avez fait pratiquer ne permettent pas de préciser le diagnostic de cette opacité pulmonaire. Vous proposez à la patiente une thoracotomie exploratrice. Quels sont les examens paracliniques que vous allez réaliser dans le cadre du bilan d'opérabilité ?

5) La patiente a finalement subi une lobectomie supérieure gauche. Il s'agit d'un adénocarcinome bien différencié de 3,5 cm de diamètre. Il n'y a pas d'envahissement pleural. Il existe des adénopathies intrapulmonaires, dont l'histologie est négative. Quel traitement complémentaire allez-vous proposer ?

• 2001, zone Nord : Monsieur A., 58 ans, vient consulter pour une dyspnée d'effort qui s'aggrave progressivement depuis 6 mois. Il mentionne actuellement une dyspnée d'effort à 2 étages. Il a pour antécédents une insuffisance mitrale ancienne, deux épisodes d'arythmie complète survenus 5 ans et 3 ans auparavant et ayant bénéficié d'une réduction par amiodarone (un traitement par amiodarone 1 cp/jour est poursuivi depuis), un tabagisme à 20 cigarettes/jour depuis l'âge de 18 ans. Il travaille depuis l'âge de 20 ans comme ouvrier de production dans un établissement de fabrication de panneaux de fibrociment. Il vit dans un pavillon. À l'examen clinique, il est apyrétique, il mesure 1 m 70, pèse 68 kg. Il n'y a pas d'hippocratisme digital. À l'auscultation cardiaque, les bruits du cœur sont réguliers et il existe un souffle systolique d'insuffisance mitrale 1/6. L'auscultation pulmonaire retrouve des râles crépitants bilatéraux prédominant aux bases. Il n'y a pas d'œdème des membres inférieurs, pas d'hépatomégalie, ni turgescence jugulaire. La radiographie thoracique montre une silhouette cardiaque normale et un syndrome interstitiel prédominant aux bases. L'électrocardiogramme est normal. L'échocardiographie montre une fuite mitrale minime. Il n'y a pas de signes de dysfonction ventriculaire gauche. L'examen tomodensitométrique thoracique confirme le syndrome interstitiel prédominant aux bases. Il n'y a pas d'adénopathies médiastinales, ni d'anomalies pleurales.

1) Quels sont les deux premiers diagnostics à évoquer dans cette observation ? Donnez les arguments pour chaque diagnostic.
2) Quels autres éléments recherchez-vous à l'interrogatoire, à visée étiologique ?
3) Quel est le premier examen complémentaire que vous demandez à visée diagnostique étiologique ? Quel résultat en attendez-vous ?
4) Deux ans plus tard, M. A. revient consulter pour une sensation de pesanteur thoracique droite, avec dyspnée d'effort à 50 m en terrain plat. La radiographie thoracique révèle un épanchement pleural droit. Le syndrome interstitiel des bases est inchangé par rapport à la radiographie précédente, M. A. est apyrétique. La ponction pleurale trouve 45 g/l protides, et montre une formule cellulaire normale. Quels sont les diagnostics à évoquer en priorité ?

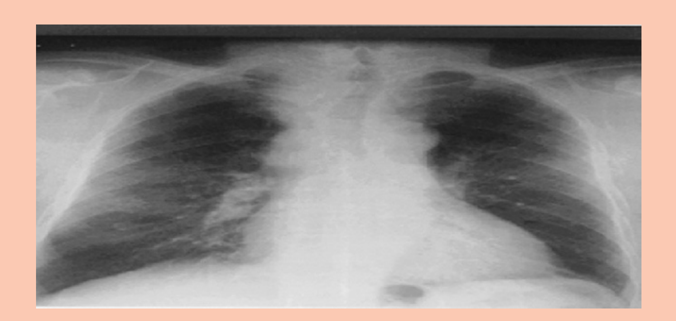
• 2002, zone Nord : Un homme de 30 ans est hospitalisé en urgence pour une dyspnée majeure d'apparition progressive, avec un œdème de la base du cou et une circulation collatérale hémithoracique. À l'examen clinique, il n'a pas de ganglion périphérique palpable, pas d'hépatosplénomégalie. Il n'a aucun antécédent particulier. Il signale un prurit diffus, des sueurs nocturnes importantes depuis 2 mois et une perte de poids de 8 kg en 2 mois (poids : 65 kg). NFS : Hb : 100 g/l, VGM : 80 μ^3, GB : 14 500/mm^3, polynucléaires neutrophile : 75 %, lymphocytes : 20 %, éosinophiles : 5 %, plaquettes : 555 000/mm^3, VS à la 1re heure : 75 mm, LDH > 2N.

La radiographie du thorax montre un élargissement du médiastin supérieur avec un rapport diamètre de la masse médiastinale sur le diamètre thoracique > 0,5.

1) Quels diagnostics évoquez-vous et comment les confirmer ?
2) Une étude histologique révèle un tissu tumoral contenant des cellules de Sternberg. Quels sont les examens réalisés pour compléter le bilan d'extension de cette maladie ?
3) Ce bilan révèle une atteinte pulmonaire de contiguïté et une atteinte ganglionnaire latérotrachéale et médiastinale antérieure. Le reste du bilan est normal. À quel stade classez-vous la maladie avec les éléments de l'observation ?
4) En dehors des éléments qui vous ont permis de classer la maladie, quels sont les éléments de valeur pronostique péjorative dans cette observation ?
5) Le traitement décidé comporte 6 ures d'ABVD (Adriamycine – Béomycine – Velbé ou Vinblastine – Deticene). Quel est le bilan à faire avant chimiothérapie ? Quelle est la toxicité respective de chaque drogue ?

• 2006 : Un homme, âgé de 49 ans, est adressé par son médecin traitant pour un œdème de la face et de la partie supérieure du thorax apparu il y a 15 jours, avec une turgescence des veines jugulaires. Les antécédents révèlent une primo-infection tuberculeuse de l'enfance, un diabète équilibré par antidiabétiques oraux, un angor ayant motivé la pose d'une prothèse endovasculaire 3 ans auparavant, un tabagisme de 30 g/j depuis 30 ans. Ce patient a travaillé comme ouvrier de mise au bain dans une usine de chromage

électrolytique de l'âge de 20 à 32 ans, puis comme magasinier dans un hypermarché jusqu'à ce jour où il est toujours en activité. L'interrogatoire indique une perte de poids de 10 kilos dans les 6 derniers mois, une asthénie, un dégoût récent du tabac. L'examen clinique révèle une circulation collatérale thoracique, un wheezing à droite, une douleur importante à la pression de la diaphyse fémorale droite.

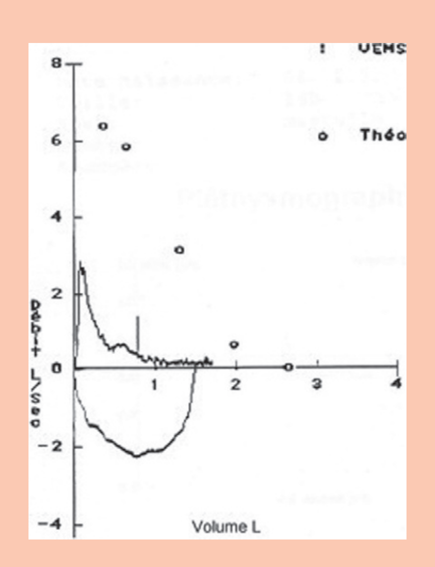


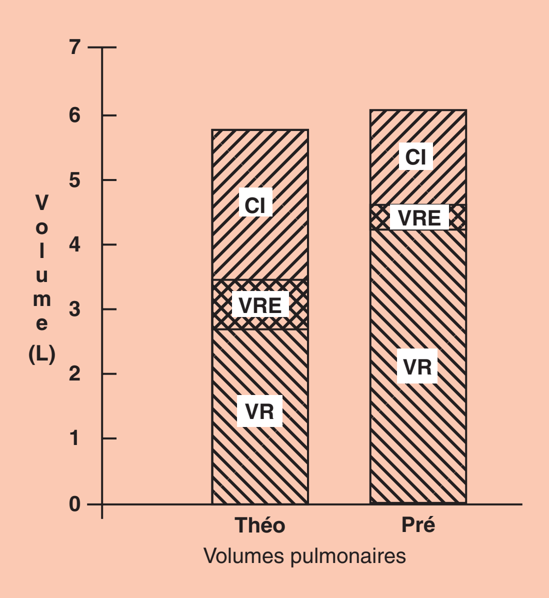
La radiographie thoracique est représentée.
L'hémogramme montre : hémoglobine 13 g/dl, globules blancs 8,6 giga/l dont 75 % de polynucléaires neutrophiles, plaquettes 280 giga/l. Le TP est à 85 %, le TCA est à 33 s (témoin 32 s). Les examens biochimiques montrent : calcémie 2,5 mmol/l, glycémie 6,20 mmol/l, phosphatases alcalines 90 UI/l (N < 130). La fibroscopie bronchique trouve un bourgeon dans la bronche principale droite. L'examen anatomopathologique sur biopsie bronchique montre une prolifération dense d'éléments cellulaires de petite taille, réduits parfois à leur noyau, disposés en nappes avec des foyers de nécrose et de nombreuses mitoses. Les immunomarquages sont positifs avec les anticorps antichromogranine et antisynaptophysine.

1) Quel est le syndrome clinique que vous identifiez ? Quels éléments manquent pour que ce syndrome soit complet ?
2) Quel diagnostic pouvez-vous porter avec les éléments qui vous sont donnés ?
3) D'après la description clinique, quel est le stade le plus probable de la maladie ? Quels sont les éléments d'imagerie que vous demanderiez pour compléter le bilan ? Justifiez vos réponses et hiérarchisez les examens.
4) Quelle stratégie thérapeutique allez-vous proposer ? Quelles précautions devez-vous prendre compte tenu des antécédents ? Quelles données vous manquent pour la mise en route du traitement spécifique ? Quelles mesures symptomatiques pouvez-vous envisager ?
5) Quelle information allez-vous donner au patient ?
6) Quelles démarches faites-vous auprès des organismes de Sécurité sociale ? L'affection dont souffre ce patient peut-elle être considérée comme une maladie professionnelle ? Justifiez votre réponse et expliquez les bénéfices d'une telle démarche pour le patient ?

• 2009 : Un homme de 65 ans, plombier à la retraite, est adressé aux urgences d'un hôpital général, pour hémoptysie. Ses antécédents sont marqués par un tabagisme estimé à 2 paquets/jour depuis 30 ans. Il décrit une dyspnée pour des efforts modérés depuis plusieurs mois. Il a d'ailleurs réalisé une échographie cardiaque et une exploration fonctionnelle respiratoire il y a deux mois (jointe). Il se plaint d'une toux sèche et d'une douleur de l'épaule droite irradiant parfois vers l'avant-bras et le bord interne de la main, apparues il y a trois semaines, suivies une semaine plus tard de crachats hémoptoïques. Les hémoptysies sont d'abondance croissante ces derniers jours, rythmées par des efforts de toux, estimées à un verre/jour, faites d'abord de sang marron foncé puis dans un deuxième temps de sang rouge clair. L'examen clinique trouve un murmure vésiculaire diminué et quelques ronchus, la fréquence respiratoire est à 25/minute, le rythme cardiaque régulier à 90/minute. Il existe un souffle systolique 3/6 au foyer aortique. La tension artérielle est de 130/80 mm Hg, il n'y a pas de signe de choc.

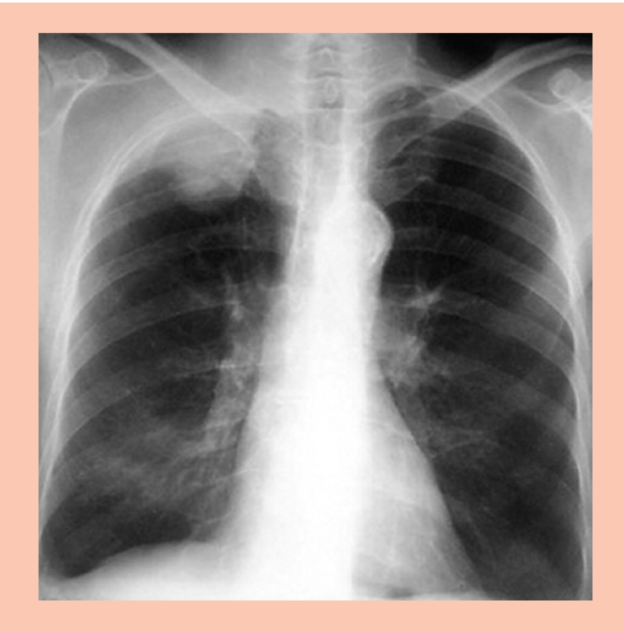
		PRE-BRONCH		
		Mesure	Théo.	%Théo.
MECANIQUE PULMONAIRE				
CVF	(L)	1.71	2.67	64
VEMS	(L)	0.79	1.92	41
VEMS/CVF	(%)	46	72	
VEMS/CVL	(%)	43	65	
DPE	(L/sec)	2.81	6.32	44
DEM 25%	(L/sec)	0.15	0.63	24
DEM 50%	(L/sec)	0.29	3.08	9
DEM 75%	(L/sec)	0.59	5.80	10
DEM 25–75%	(L/sec)	0.27	2.15	13
DEM 15–25%	(L/sec)	0.16		
VOLUMES PULMONAIRES				
CVL	(L)	1.84	2.97	62
CI	(L)	1.45	2.28	64
VRE	(L)	0.39	0.68	57
PLETHYSMOGRAPHIE				
CRF (Pleth)	(L)	4.57	3.42	134
VR (Pleth)	(L)	4.17	2.74	153
CPT (Pleth)	(L)	6.02	5.70	106
VR/CPT (Pleth)	(%)	69	47	
Raw	($cmH_2O/L/S$)	7.52	1.45	519
RESISTANCES				
Raw	($cmH_2O/L/s$)	7.52	1.45	519
Gaw	($L/sec/cmH_2O$)	0.13	1.03	13
sGaw	($sec/cmH_2O*L\hat{}2$)	0.03	0.20	14





1) Cette hémoptysie est-elle grave ? Justifiez votre réponse.
2) Quelles sont les trois causes respiratoires (et seulement trois) d'hémoptysies abondantes les plus fréquentes ?
3) Quel(s) examen(s) complémentaire(s) prescrivez-vous pour confirmer vos hypothèses diagnostiques ? Quelles informations attendez-vous ?
4) Prescrivez-vous une transfusion sanguine en urgence chez ce patient et pourquoi ?





5) L'hémoptysie récidive aux urgences (environ un demi-verre). Quelle prise en charge thérapeutique et quelle surveillance envisagez-vous ?
6) En vous aidant de la radiographie jointe, à quoi correspond le tableau clinique présenté par le patient ? Quels autres éléments cliniques et d'imagerie devez-vous rechercher ?
7) Quel est le diagnostic étiologique le plus probable ?

CONSENSUS 

• Standards, options et recommandations de la FNCLCC (2007), relatifs : – au traitement péri-opératoire des patients atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules résécable d'emblée, opérable ; http://www.sor-cancer.fr/index.php?tg=fileman&idx=get&inl=1&id=2&gr=Y&path=Appareil+respiratoire%2Fcancer+du+poumon&file=rapportint%E9gral2007.pdf – aux modalités de la chimiothérapie adjuvante et de la chimiothérapie néoadjuvante. http://www.sor-cancer.fr/index.php?tg=fileman&idx=get&inl=1&id=2&gr=Y&path=Appareil+respiratoire%2Fcancer+du+poumon&file=Bulletin+de+veille+final+CBNPC.pdf
• Recommandations de l'Association européenne d'oncologie médicale, ESMO. http://www.esmo.org/research/esmo-clinical-practice-guidelines.html#c3341

POUR COMPRENDRE…

- Le cancer du poumon est un cancer de mauvais pronostic.
- Il survient principalement chez des patients fumeurs.
- Un diagnostic histologique est indispensable à la poursuite de la prise en charge.
- Le bilan d'extension comprend un scanner thoraco-abdomino-pelvien, une imagerie cérébrale et une TEP.
- Le traitement curatif du cancer bronchique non à petites cellules est chirurgical.
- Le traitement du cancer bronchique à petites cellules est basé sur la chimiothérapie.
- Quatrième cause de cancer dans le monde.
- Première cause de mortalité par cancer dans le monde.
- Survie à 5 ans de l'ordre de 10 %, tous stades et toutes histologies confondus.
- 90 % des cancers du poumon surviennent chez des patients fumeurs.
- 80 % des cancers du poumon sont des cancers non à petites cellules.
- 15 % à 20 % des cancers du poumon sont des cancers à petites cellules.

I. CANCERS BRONCHO-PULMONAIRES PRIMITIFS

A. Épidémiologie ITEM 138

- Dans le monde :
  - **première cause de mortalité par cancer** ;
  - 1,1 million de décès en 2000, dont 157 200 aux États-Unis et 27 100 en France.
- En France :
  - **cancers fréquents** : 4e cause de cancer, 1re cause de mortalité par cancer (*tableau 157-I*) ;
  - **prédominance masculine** (sex-ratio 6/1) : chez l'homme, incidence de 52,2 cas/100 000, soit environ 20 % des cancers. Chez la femme, incidence de 8,6 cas/100 000, soit environ 10 % des cancers ;
  - **lien fort avec le tabac** : l'évolution de l'incidence est directement corrélée aux habitudes tabagiques ;
  - **très mauvais pronostic** : le taux de mortalité par cancer du poumon est de 48,9/100 000 chez l'homme et de 7,5/100 000 chez la femme. Ce taux de mortalité est très proche du taux d'incidence, signe de la gravité de la maladie. La survie à 5 ans tous stades et toutes histologies confondus est de l'ordre de 10 %.
- Évolution :
  - **en France, baisse modérée de la mortalité masculine et augmentation de la mortalité féminine**, selon les prévisions de l'Institut de veille sanitaire pour 2014 ;
  - dans les autres pays industrialisés, l'incidence à également tendance à baisser chez les hommes et à augmenter chez les femmes ;
  - dans les pays en voie de développement, l'incidence globale est en augmentation.

Tableau 157-I. Classement des cinq cancers les plus fréquents en France par incidence (2000)

Rang	Total	Homme	Femme
1	Sein	Prostate	Sein
2	Prostate	Poumon	Côlon, rectum
3	Côlon, rectum	Côlon, rectum	Corps utérin
4	Poumon	Voies aérodigestives supérieures	Poumon
5	VADS	Vessie	Ovaire

B. Physiopathologie

1. Facteurs de risque ITEM 139

- **Tabac** (+++) :
  - **un tabagisme actif est retrouvé dans plus de 90 % des cas chez l'homme et 80 % des cas chez la femme** ;
  - **le risque de développer un cancer du poumon est directement proportionnel à l'ancienneté et à l'importance du tabagisme**. Le risque est multiplié entre 5 à 100 fois en fonction de l'importance du tabagisme ;

– **le type de tabac et le mode de consommation influencent la cancérogenèse** : le tabac brun fumé sans filtre favorise les carcinomes épidermoïdes ORL et bronchiques proximaux, alors que le tabac blond fumé avec filtre favorise les adénocarcinomes, surtout distaux. La quantité de tabac consommée est estimée en nombre de paquets-années (PA) = nombre de paquets par jour × nombre d'année de tabagisme;
– le tabagisme potentialise les autres facteurs de risque.

- Le tabagisme est le facteur de risque principal du cancer bronchique, avec un lien direct entre le niveau de risque et l'importance de la consommation de tabac mesu-
0 rée en paquets-années.
- Le tabagisme est également un facteur de risque de cancer des VADS, du rein, de
0 la vessie, du pancréas et du col utérin.
- **Amiante** (+) :
  – **l'amiante est le principal facteur de risque professionnel de cancer bronchique** : la découverte d'un cancer bronchique chez un patient exposé à l'amiante peut conduire au classement en maladie professionnelle, sous certaines conditions, et même si un tabagisme coexiste;
  – **le tabagisme potentialise le risque lié à l'exposition à l'amiante :** comparé aux sujets non exposés, le risque relatif de cancer serait multiplié par 5 en cas d'exposition à l'amiante seule, et par 50 en cas d'association avec le tabac.

- **Pathologies liées à l'amiante** :
  – **professions concernées** : ouvriers des usines de fabrication des produits contenant de l'amiante (isolants muraux, tuyauterie, disque de frein, etc.), professionnels utilisant ces produits (bâtiment, plomberie, métallurgie, mécanique, etc.);
  – **exposition chronique à des fibres d'amiante :** nécessité d'une exposition prolongée, et survenue de la maladie longtemps après la fin de l'exposition;
  – **pathologies développées :**
    - **pleurales** : plaques pleurales, pachypleurite pouvant évoluer vers l'insuffisance respiratoire restrictive, mésothéliome pleural,
    - **pulmonaires** : syndrome interstitiel pouvant évoluer vers la fibrose pulmonaire (asbestose), cancer bronchique,
    - **digestives** : mésothéliome péritonéal, cancer colorectal;
  – **maladie professionnelle** : maladies inscrites sur le tableau 30 des maladies professionnelles avec, selon les pathologies, une durée d'exposition minimale de 2 à 5 ans, et un délai de prise en charge de 35 à 40 ans après la fin de l'exposition. Le cancer bronchique lié à l'amiante est inscrit au tableau 30*bis* et nécessite une exposition de 10 ans, avec un délai de prise en charge maximum de 40 ans.

- **Autres facteurs de risque environnementaux** :
  – pollutions industrielles : hydrocarbures polycycliques;
  – risques professionnels : irradiation externe (mineurs d'uranium), exposition aux métaux (arsenic, nickel, chrome, beryllium, aluminium), etc.

■ **Maladies professionnelles reconnues responsables d'un cancer bronchique primitif** :

– affections provoquées par les rayonnements ionisants (6) ;
– affections cancéreuses provoquées par la houille et ses dérivées (16*bis*) ;
– cancer bronchique provoqué par l'inhalation de vapeur ou poussière d'arsenic (20*bis*) ;
– cancer bronchique provoqué par l'inhalation de vapeur ou poussière renfermant des arseno-pyrites aurifères (20*ter*) ;
– affections provoquées par l'inhalation de poussières minérales contenant de la silice cristalline (25) ;
– affections provoquées par l'inhalation de poussières d'amiante (30*bis*) ;
– cancers provoquées par les opérations de grillage de mattes de nickel (37*ter*) ;
– affections provoquées par l'inhalation de poussières ou de fumées d'oxyde de fer (44*bis*) ;
– affections provoquées par le bis(chlorométhyle)éther (81).

■ La découverte d'un cancer bronchique primitif doit faire rechercher :

– d'une part une intoxication tabagique et les comorbidités associées ;
– d'autre part une exposition professionnelle, souvent sous-estimée . 0

2. Génétique

■ L'inadéquation entre le nombre de gros fumeurs et le nombre de cancers bronchiques, ainsi que la présence de cancers chez des patients non fumeurs, plaident pour des facteurs de susceptibilité individuelle.

■ Les avancées scientifiques récentes concernent essentiellement les anomalies génétiques et phénotypiques des cancers broncho-pulmonaires non à petites cellules (CBPNPC) :

– anomalies chromosomiques : délétions en 3p, 9p, 17p ;
– activation d'oncogènes : mutation ou amplification de l'EGFR (récepteur membranaire à l'EGF, plus souvent muté chez les patients non fumeurs), mutation de *K-RAS* (oncogène intracytoplasmique, plus souvent muté chez les patients fumeurs, facteur de mauvais pronostic) ;
– inactivation d'anti-oncogènes : mutation de *P53* (plus de 50 % des tumeurs, entraîne une instabilité génétique importante au sein de la tumeur).

■ Les cancers à petites cellules (CPC) présentent plus fréquemment des inactivations de l'anti-oncogène *Rb*.

3. Histoire naturelle

■ Naissance : les CBPNPC naissent de cellules engagées dans une différenciation épithéliale, alors que les CPC naissent de cellules engagées dans une différenciation neuroendocrine.



Fig. 157-1. Pièce de pneumonectomie gauche montrant un cancer proximal.
(Voir aussi cahier couleur)

- Modification de la muqueuse bronchique : apparition progressive d'anomalies cytologique et histologique caractérisant l'évolution vers la malignité :
  - aspects d'abord bénins, fréquents chez l'adulte, réversibles : hyperplasie des cellules basales, puis métaplasie ;
  - aspects précancéreux, fréquents chez le fumeur, de réversibilité inconstante : dysplasie de bas, moyen ou haut grade, puis carcinome *in situ* (respectant la membrane basale) ;
  - aspect cancéreux, stade ultime de l'évolution, irréversible : carcinome micro-invasif (envahissant la membrane basale avec infiltration inflammatoire dans le chorion) puis carcinome invasif (envahissant la membrane basale avec infiltration tumorale dans le chorion).
- Extension locorégionale :
  - les CBPNPC de type épidermoïde et les CPC se développent plutôt à partir de bronches proximales (*fig. 157-1*) ;
  - les CBPNPC de type adénocarcinome se développent plutôt à partir des bronchioles périphériques ;
  - tous les types de cancer peuvent ensuite s'étendre localement vers le parenchyme pulmonaire, les bronches, les artères et veines pulmonaires les plus proches, puis envahir la plèvre viscérale et, enfin, atteindre des structures extra-pulmonaires, plèvre pariétale ou médiastinale, paroi thoracique, diaphragme, médiastin, et provoquer une carcinose pleurale.
- Extension lymphatique :
  - extension médiastinale, à droite vers la chaîne latérotrachéale droite (loge de Barety), à gauche vers la fenêtre aorto-pulmonaire ganglions rétrocaves, des deux cotés vers la chaîne sous-carénaire. Extension ensuite vers les ganglions sus-claviculaires gauches (ganglion de Troisier) ;
  - l'extension lymphatique est en général homolatérale mais les connexions expliquent les atteintes bilatérales ;

– une lymphangite carcinomateuse, uni- ou bilatérale, peut survenir au cours de l'évolution.

■ Extension hématogène :

– métastases intrapulmonaires (impossible à différencier d'un second primitif en l'état actuel des connaissances);

– métastases cérébrales, surrénaliennes, osseuses, hépatiques.

C. Anatomopathologie

1. Cancer bronchique non à petites cellules

■ 80 % des cancers pulmonaires primitifs.

■ Dérivent de cellules bronchiques engagées dans une différenciation épithéliale.

a) *Carcinome épidermoïde*

■ 30 % à 40 % des cancers pulmonaires primitifs.

■ Forte corrélation avec le tabagisme (tabac brun), historiquement forme de cancer pulmonaire la plus fréquente en France, actuellement aussi fréquente que l'adénocarcinome.

■ Développement proximal à partir d'un épithélium bronchique métaplasique sur une bronche souche, lobaire ou segmentaire.

■ Extension locorégionale progressive, métastases tardives.

■ Histologie : différenciation épidermoïde :

– filaments intracytoplasmiques de kératine;

– ponts d'union intercellulaire;

– en immunohistochimie, marquage positif pour les cytokératines;

– différenciation et grade variables (*fig. 157-2*).

■ Marqueur sanguin : SCC, d'utilité limitée.

■ Tumeurs peu chimiosensibles.



© 2006 Elsevier Inc.

Fig. 157-2. Carcinome épidermoïde moyennement différencié présentant des plages kératinisées.
(Voir aussi cahier couleur)

b) *Adénocarcinome*

■ 30 à 40 % des cancers pulmonaires primitifs.

■ Corrélation avec le tabagisme (tabac blond), forme de cancer pulmonaire la plus fréquente aux États-Unis, fréquence en augmentation en France.

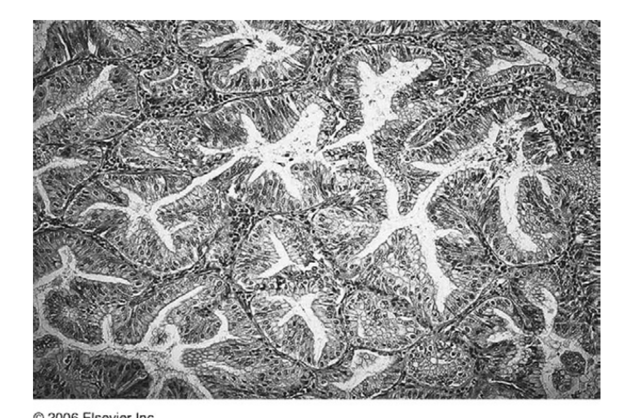


Fig. 157-3. Adénocarcinome présentant une architecture glandulaire.
(Voir aussi cahier couleur)

- Certains adénocarcinomes surviennent sur un terrain particulier (femme, jeune, non fumeuse, origine asiatique) et sont la conséquence d'une mutation ponctuelle ou d'une surexpression de l'EGFR.
- Développement distal à partir de cellules bronchiques mucosécrétantes sur un point de départ bronchiolo-alvéolaire.
- Extension locorégionale progressive, métastases tardives.
- Histologie = différenciation adénocarcinomateuse :
  - architecture proche de la différenciation glandulaire (*fig. 157-3*) ;
  - production de mucine possible ;
  - en immunohistochimie, marquage positif pour la CK7, l'ACE et le TTF1 ;
  - différenciation et grade variables.
- Marqueur sanguin : ACE, d'utilité limitée.
- Tumeurs peu chimiosensibles.
- Les adénocarcinomes présentant une mutation de l'EGFR peuvent bénéficier d'un traitement ciblé par inhibiteur de l'EGFR (erlotinib).
- **Carcinome bronchiolo-alvéolaire** : le carcinome bronchiolo-alvéolaire est un sous-type particulier d'adénocarcinome :
  - tumeur rare ;
  - *faible corrélation avec le tabagisme* ;
  - développement de la tumeur le long des septas pulmonaires sans atteinte parenchymateuse profonde, réalisant des formations nodulaires distales, souvent multiples, voire bilatérales ;
  - longtemps asymptomatique, le carcinome bronchiolo-alvéolaire peut être révélé par des crachats mucineux (*fig. 157-4*) dans les formes évoluées ;
  - le scanner retrouve des images alvéolaires ou des nodules ;
  - l'évolution est lente, les métastases extrapulmonaires sont très rares ;
  - la tumeur est peu chimiosensible.

c) *Carcinome indifférencié à grandes cellules*

- 10 % des cancers pulmonaires primitifs.
- Corrélation avec le tabagisme.
- Développement distal à partir des bronches de petit calibre.



Fig. 157-4. Carcinome bronchiolo-alvéolaire avec cellules paraseptales produisant de la mucine.
(Voir aussi cahier couleur)

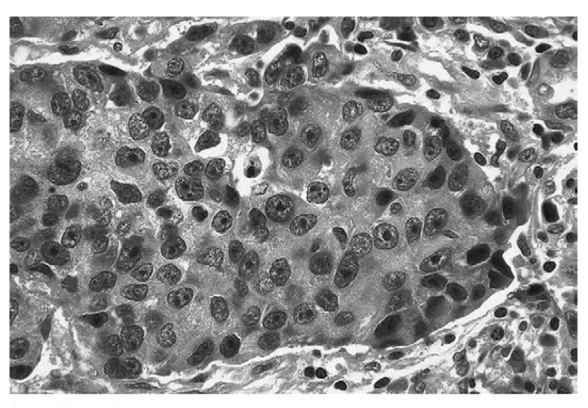


Fig. 157-5. Carcinome indifférencié à grandes cellules.
(Voir aussi cahier couleur)

- Extension locorégionale progressive, métastases tardives.
- Histologie : absence de différenciation :
  - tumeur à cellules de grande taille (*fig. 157-5*) ;
  - ne présente pas de caractéristiques épidermoïdes ou adénocarcinomateuses.
- Tumeurs peu chimiosensibles.
- **Ne pas confondre la classification de cancer broncho-pulmonaire non à petites cellules avec le sous-type histologique de carcinome à grandes cellules.** 0

2. Carcinome à petites cellules

- 15 % des cancers pulmonaires primitifs.
- Corrélation forte avec le tabagisme.
- Développement proximal à partir de cellules neuroendocrines.
- Tumeurs très agressives, extension locorégionale immédiate, métastases précoces (présentes dans 60 % à 70 % des cas au moment du diagnostic).
- Forte activité neuro-hormonale expliquant la variété de syndromes paranéoplasiques.
- Histologie : différenciation neuroendocrine :
  - prolifération de cellules rondes en « grain d'avoine », à très haut rapport nucléo-cytoplasmique (*fig. 157-6*) ;

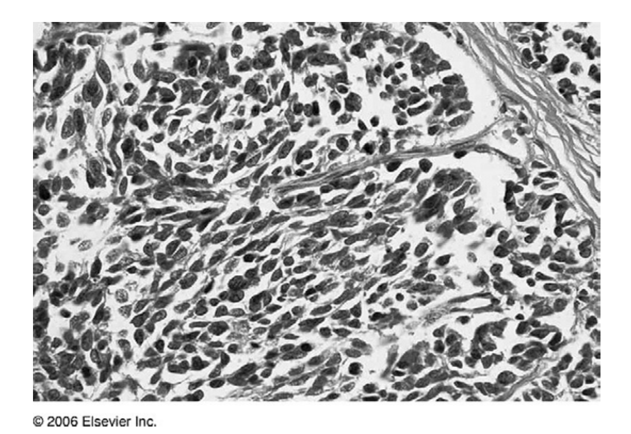


Fig. 157-6. Carcinome à petites cellules.
(Voir aussi cahier couleur)

– production de granules neurosécrétoires possible ;
– en immunohistochimie, marquage positif pour la chromogranine et le NSE ;
– formes combinées possibles (avec des territoires épidermoïdes ou adénocarcinomateux).

- Marqueur sanguin : NSE, d'utilité limitée.
- Tumeurs initialement très chimiosensibles, devenant secondairement radiorésistantes.

3. Formes histologiques rares

Les formes histologiques rares sont recensées avec les formes les plus fréquentes au sein de la classification de l'Organisation mondiale de la santé. Les formes évoquées précédemment sont en italique.

Classification OMS des tumeurs pulmonaires (1999), simplifiée

- **Tumeurs épithéliales** :
  - **bénignes** : papillomes, adénomes ;
  - **pré-invasives** :
    - dysplasie malpighienne/carcinome in situ bronchique,
    - hyperplasie diffuse des cellules neuroendocrines bronchiolaires,
    - hyperplasie adénomateuse atypique alvéolaires ;
  - **malignes** :
    - carcinome épidermoïde ;
    - *adénocarcinomes*, dont le *carcinome bronchiolo-alvéolaire*,
    - *carcinomes à grandes cellules*,
    - *carcinomes à petites cellules*,
    - tumeur carcinoïde : carcinoïde typique, carcinoïde atypique,
    - autres.
- **Tumeurs mésothéliales** :
  - **bénignes** : tumeur adénomatoïde ;
  - **maligne :** mésothéliome épithélioïde :
    - mésothéliome sarcomatoïde,

  • mésothéliome desmoplastique,
  • mésothéliome biphasique.
- **Tumeurs neuroendocrines** :
  – carcinoïde typique;
  – carcinoïde atypique;
  – carcinome neuroendocrine à grandes cellules;
  – carcinome à petites cellules;
  – carcinome non à petites cellules avec différenciation neuroendocrine.
- **Tumeurs secondaires**.
- **Autres** : tumeurs des tissus mous, tumeurs rares, maladies lymphoprolifératives, tumeurs inclassables, lésions pseudo-tumorales.

D. Diagnostic ITEM 140

1. Circonstances de découverte

- Extrême diversité des symptômes initiaux :
  – les protocoles de dépistage, actuellement en cours d'évaluation dans la population générale ou dans le sous-groupe des fumeurs, permettent de dépister efficacement les tumeurs pulmonaires, mais posent le problème des nombreux faux positifs, et ne semblent, pour l'instant, pas en mesure d'apporter de bénéfice en termes de survie globale;
  – **en France, aucun protocole de dépistage systématique n'est actuellement validé dans la population générale pour le cancer du poumon ;** 0
  – découverte fortuite lors d'un bilan en l'absence de symptômes (patient BPCO, médecine du travail);
  – toute modification d'une symptomatologie bronchique habituelle chez un patient fumeur;

- Toute infection pulmonaire survenant chez un patient fumeur après 40 ans doit faire pratiquer à distance un bilan à la recherche d'un cancer du poumon : radiographie thoracique, fibroscopie bronchique, voire TDM thoracique. 0

- **Lymphangite carcinomateuse pulmonaire** :
  – mécanisme : dissémination rétrograde dans les lymphatiques à partir d'adénopathies médiastinales néoplasiques ou dissémination lymphatique antérograde à partir d'une tumeur pulmonaire;
  – symptômes : dyspnée parfois aiguë, toux incoercible non productive, douleurs thoraciques, altération de l'état général;
  – clinique : tachypnée, tachycardie, hypoxémie;
  – radiographie TDM thoracique : pneumopathie interstitielle diffuse avec épaississement des septa inter- et intralobulaires et des parois bronchiques (*fig. 157-7*);
  – traitement : oxygénothérapie, corticothérapie par voie générale, traitement étiologique (chimiothérapie le plus souvent).

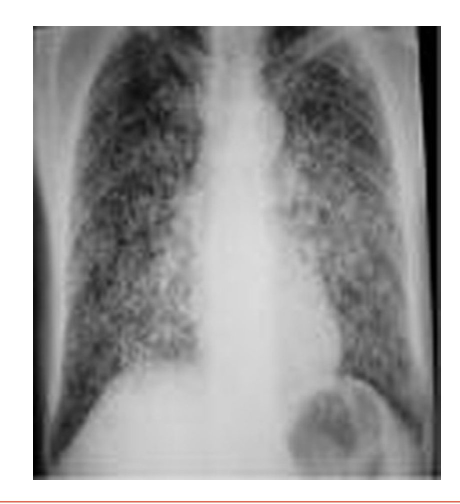


Fig. 157-7. Radiographie thoracique montrant une lymphangite carcinomateuse bilatérale.

– signe thoracique isolé : apparition d'une toux ou modification d'une toux chronique, hémoptysie, dyspnée ;
– signes de croissance endobronchique : toux, hémoptysie, wheezing, dyspnée, sévère en cas de lymphangite carcinomateuse, surinfections bronchiques ou pneumopathies.

- Signes d'envahissement de la paroi thoracique :
  – douleur thoracique pariétale inflammatoire,
  – dyspnée restrictive,
  – épanchement pleural,
  – surélévation diaphragmatique en cas d'envahissement phrénique,
  – syndrome de Pancoast-Tobias (névralgie scapulo-brachiale C8-D1, syndrome de Claude Bernard-Horner) en cas d'atteinte de l'apex pulmonaire.
- Signes d'envahissement de structures médiastinales :
  – toux et stridor par atteinte de la trachée,
  – dysphonie par paralysie récurrentielle (surtout à gauche),
  – dyspnée par atteinte du nerf phrénique,
  – syndrome de Claude Bernard-Horner par atteinte du sympathique,
  – syndrome cave supérieur par atteinte de la veine cave supérieure,
  – tamponnade par atteinte péricardique,
  – dysphagie par atteinte de l'œsophage (rare).

- **Syndrome cave supérieur** :
  – mécanisme : obstruction de la veine cave supérieure par compression ou envahissement tumoral à partir d'une structure médiastinale. Les cancers bronchiques et les lymphomes sont le plus souvent en cause ;
  – symptômes : troubles neurologiques (céphalées, troubles visuels, nausées, vomissements, syncope) éventuellement associés à une atteinte des structures de voisinage (dysphonie, dyspnée, dysphagie) ;
  – clinique : œdème de la face et du cou en pèlerine, dilatation du réseau veineux superficiel sur le tronc (*fig. 157-8a*) ;

– TDM thoracique : compression de la veine cave, avec ou sans thrombose intraluminale, par une tumeur d'extension médiastinale, dont l'origine est précisée (*fig. 157-8b*) ;

– traitement : oxygénothérapie, diurétiques, corticothérapie par voie générale, anticoagulation efficace, irradiation médiastinale en urgence, voire mise en place d'une prothèse endoveineuse par voie fémorale, puis traitement étiologique (chimiothérapie le plus souvent).



Fig. 157-8. Dilatation des veines superficielles (a) secondaire à un syndrome cave supérieur (b).

- Métastases révélatrices :
  – céphalées, hypertension intracrânienne ou déficit neurologique par métastase cérébrale ;
  – douleur osseuse ou fracture pathologique par métastase osseuse ;
  – douleurs abdominales par métastases hépatiques volumineuses.
- Syndromes paranéoplasiques :
  – hippocratisme digital, s'inscrivant parfois dans une ostéo-arthropathie pneumique de Pierre-Marie-Foix (hippocratisme digital, synovites, apposition périostées des os longs) ;
  – pathologies hormonales : hypercalcémie (sécrétion de PTH-*like*), syndrome de Cushing (sécrétion inappropriée d'ACTH), syndrome de Schwarz-Bartter (sécrétion inappropriée d'ADH), gynécomastie ;
  – pathologies auto-immunes : dermatopolymyosite, pseudo-myasthénie de Lambert-Eaton, encéphalomyélite subaiguë, polynévrite sensitivomotrice de Denny-Brown ;
  – pathologies hématologiques : hyperleucocytose, thrombocytémie, coagulation intravasculaire disséminée, thrombose veineuse profonde.
- En l'absence de cause évidente (chirurgie, immobilisation), toute phlébite ou embolie pulmonaire survenant chez un patient fumeur après 40 ans doit faire rechercher un cancer du poumon. 0

- Altération de l'état général, parfois unique signe d'appel.
- O Toute altération importante de l'état général chez un patient fumeur doit faire rechercher un cancer du poumon .

2. Examen clinique

- Examen pneumologique complet, dont palpation de la paroi thoracique en regard d'une tumeur périphérique, à la recherche d'un envahissement pariétal.
- Examen neurologique : recherche de signes de localisation métastatique ou d'un syndrome paranéoplasique.
- Examen général : palpation du foie à la recherche de métastases hépatiques ; palpation du creux sus-claviculaire gauche à la recherche d'un ganglion de Troisier, examen rhumatologique à la recherche d'une localisation osseuse.
- Une appréciation précise de l'état général du patient est indispensable afin de déterminer la thérapeutique la mieux adaptée à son terrain.

3. Imagerie thoracique

a) Radiographie thoracique

- Radiographie standard, incluant l'apex et les culs-de-sac pleuraux, réalisée de face et de profil.
- Images directes :
  - de la tumeur : opacité intraparenchymateuse dense, irrégulière, de localisation centrale ou périphérique (*fig. 157-9*) ;
  - des adénopathies médiastinales : hypertrophie hilaire uni- ou bilatérale ;
  - de métastases : pulmonaires homo- ou controlatérale (tumeurs), pleurale (épanchement), osseuse costale.
- Images indirectes : atélectasie segmentaire ou lobaire, paralysie phrénique.
- O Une radiographie thoracique normale ne permet pas d'éliminer un cancer du poumon.

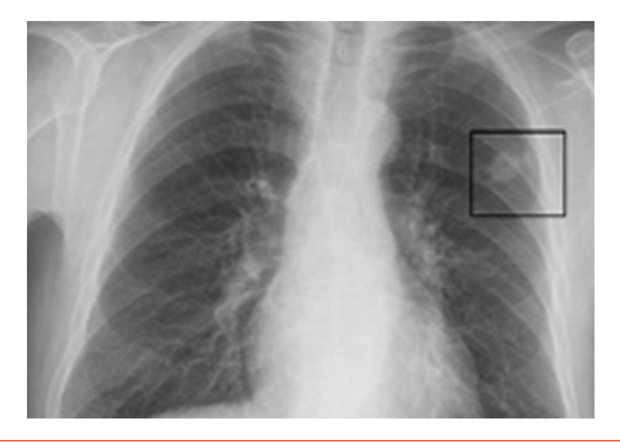


Fig. 157-9. Radiographie thoracique montrant une tumeur périphérique (cadre).

b) Scanner thoracique

- Tomodensitométrie thoracique réalisée à l'aide d'un scanner multibarrette, acquisition spiralée des apex aux bases avec des coupes sur les surrénales, sans puis avec injection de produit de contraste, en fenêtre parenchymateuse et médiastinale.



Fig. 157-10. Scanner thoracique injecté en fenêtre parenchymateuse montrant une opacité pulmonaire droite.

- Le scanner thoracique offre une meilleure sensibilité dans la détection de nodules pulmonaires, et une meilleure précision dans l'évaluation topographique :
  - de la tumeur : nombre, taille, localisation, extension aux structures de voisinage (*fig. 157-10*) ;
  - des adénopathies : taille, localisation ;
  - d'éventuelles localisations métastatiques : nombre, localisation.
- Au maximum, le scanner peut permettre de guider une biopsie de la tumeur.

4. Diagnostic histologique

L'histologie est indispensable pour confirmer la nature cancéreuse de tumeur pulmonaire et planifier le traitement. 0

a) *Fibroscopie bronchique*

- Examen réalisé chez un patient à jeun, en position assise, sous anesthésie locale, par voie nasale, avec inspection systématique du larynx, de la trachée et de la totalité de l'arbre bronchique.
- En cas de tumeur radiologique, des biopsies sont systématiquement réalisées dans le territoire concerné et sur les éperons bronchiques d'amont, ainsi que sur la carène.
- La fibroscopie peut montrer :
  - une absence d'anomalie endobronchique : on peut alors réaliser une ponction transbronchique en fibroscopie ;
  - un bourgeon endobronchique, irrégulier, saignant au contact, témoin de l'extension endobronchique de la tumeur, qui sera biopsiée ;
  - une sténose tumorale irrégulière pouvant empêcher le passage du fibroscope ;
  - une compression bronchique extrinsèque ;
  - un épaississement des éperons bronchiques et/ou de la carène, qui seront systématiquement biopsiés.
- La fibroscopie bronchique permet d'apporter un diagnostic histologique dans 80 % des cas. Cependant, la fibroscopie peut ne pas être contributive, notamment en cas de tumeur périphérique ou de sténose prélésionnelle infranchissable.
- Une fibroscopie normale n'élimine pas le diagnostic de cancer du poumon . 0
- En cas de négativité de la fibroscopie, on réalisera une ponction sous scanner de la tumeur ou une biopsie chirurgicale de la tumeur ou de ses adénopathies selon le contexte.

b) *Ponction sous scanner*

- La ponction sous scanner est réalisée sous anesthésie locale.
- L'indication principale est la documentation histologique d'une tumeur pulmonaire périphérique après une fibroscopie bronchique négative.
- Les contre-indications sont les troubles de l'hémostase, l'insuffisance respiratoire grave, l'emphysème évolué, le caractère hypervasculaire de la tumeur, sa situation hilaire, la proximité de structures vasculaires, ou la proximité du diaphragme.
- Les risques principaux sont l'hémothorax ou le pneumothorax iatrogènes, potentiellement mal tolérés chez les patients présentant une BPCO post-tabagique sévère.
- En cas de contre-indication ou de négativité de la ponction sous scanner, on réalisera une exploration chirurgicale du thorax.

c) *Exploration chirurgicale*

- Les interventions étant réalisées sous anesthésie générale au bloc opératoire, les contre-indications sont celles de l'anesthésie générale.
- Médiastinoscopie :
  - exploration du médiastin antérieur (zones pré- et latérotrachéales) réalisée à l'aide d'un médiastinoscope introduit dans le plan prétrachéal par une courte incision sus-sternale ;
  - indiquée en cas d'adénopathie suspecte ou de tumeur proximale juxtatrachéale.
- Médiastinotomie :
  - exploration du médiastin antérieur réalisée sous contrôle direct de la vue par une incision parasternale dans le 3e ou le 4e espace intercostal ;
  - indiquée en cas de tumeur médiastinale étendue jusqu'à la paroi thoracique antérieure.
- Thoracoscopie :
  - exploration de la cavité pleurale, du parenchyme pulmonaire périphérique et des hiles pulmonaires, réalisée à l'aide d'une optique rigide (thoracoscope) relié à une caméra (vidéothoracoscopie) et introduit dans la cavité pleurale par un trocart ;
  - indiquée en cas de tumeur périphérique ou d'épanchement pleural inexpliqué.
- Au maximum, thoracotomie diagnostique.

d) *Marqueurs sériques*



Aucun marqueur sérique n'est actuellement validé dans le diagnostic initial ou le suivi d'un patient atteint d'un cancer du poumon .



5. Bilan d'extension



a) *CBPNPC*

- TDM thoracique avec injection de produit de contraste : extension locale, régionale, ganglionnaire.
- TDM abdominale avec coupes surrénales et hépatiques : extension métastatique abdominale.
- TEP-TDM :
  - caractéristiques de la tumeur primitive, extension ganglionnaire, extension métastatique extracérébrale ;

– les adénopathies médiastinales hyperfixantes au TEP-TDM doivent être confirmées histologiquement avant toute décision thérapeutique (biopsie transbronchique, biopsie écho-guidée, médiastinoscopie).

- TDM ou IRM cérébrale : extension métastatique cérébrale.



CONSENSUS

Bilan d'extension du CBPNPC (ESOM)

- La rigueur du bilan d'extension est indispensable à la définition des stratégies thérapeutiques et pronostiques dans les stades précoces de cancers bronchiques non à petites cellules.
- Le scanner thoracique et la TEP sont utilisés de façon systématique dans le bilan d'extension du cancer bronchique non à petites cellules.
- Les anomalies ganglionnaires médiastinales décelées au scanner et/ou à la TEP doivent impérativement être confirmées par des biopsies obtenues par des techniques invasives (médiastinoscopie, fibroscopie bronchique avec ponction transcarénaire à l'aveugle, fibroscopie bronchique avec biopsie ganglionnaire écho-guidée).

b) CPC

- En plus des éléments cités ci-dessus, le bilan d'extension d'un CPC comporte :
  – une biopsie ostéomédullaire systématique à la recherche d'un envahissement médullaire ;
  – un dosage des LDH permettant d'évaluer la masse tumorale.
- Dans le cadre des CPC, les adénopathies médiastinales retrouvées à l'imagerie ne requièrent pas de confirmation histologique.

6. Classification

a) CBPNPC

- Le bilan d'extension des CBPNPC conduit à une classification cTNM en fonction de l'extension de la tumeur primitive, des adénopathies régionales, et d'éventuelles métastases à distance.
- Classification par stades : *tableau 157-II*

Classification TNM 2009 des cancers bronchiques

- **T** : **tumeur primitive** :
  – Tx : tumeur ne pouvant être évaluée ou démontrée par la présence de cellules malignes dans les expectorations ou un lavage bronchique sans visualisation de la tumeur par des examens endoscopiques ou d'imagerie ;
  – T0 : pas d'évidence de tumeur primitive ;
  – Tis : carcinome *in situ* ;
  – T1 : tumeur de 3 cm ou moins dans sa plus grande dimension, entourée par le poumon ou la plèvre viscérale, sans évidence bronchoscopique d'invasion plus proximale que la bronchique lobaire (c'est-à-dire pas la bronche souche) :
  – T1a : tumeur de 2 cm ou moins dans sa plus grande dimension ;

– T1b : tumeur de plus de 2 cm sans dépasser 3 cm dans sa plus grande dimension;

– T2 : tumeur de plus de 3 cm sans dépasser 7 cm dans sa plus grande dimension ou présentant une des caractéristiques suivantes :

- atteinte de la bronche souche à 2 cm ou plus de la carène,
- invasion de la plèvre viscérale,
- présence d'une atélectasie ou d'une pneumopathie obstructive s'étendant à la région hilaire sans atteindre l'ensemble du poumon;

– T2a : tumeur de plus de 3 cm sans dépasser 5 cm dans sa plus grande dimension;

– T2b : tumeur de plus de 5 cm sans dépasser 7 cm dans sa plus grande dimension;

– T3 : tumeur de plus de 7 cm; ou envahissant directement une des structures suivantes : la paroi thoracique (y compris la tumeur de Pancoast), le diaphragme, le nerf phrénique, la plèvre médiastinale, pleurale ou pariétale ou le péricarde; ou une tumeur dans la bronche souche à moins de 2 cm de la caréna sans l'envahir; ou associée à une atélectasie ou d'une pneumopathie obstructive du poumon entier; ou présence d'un nodule tumoral distinct dans le même lobe;

– T4 : tumeur de toute taille envahissant directement une des structures suivantes : médiastin, cœur, grands vaisseaux, trachée, nerf laryngé récurrent, œsophage, corps vertébral, carène; ou présence d'un nodule tumoral distinct dans un autre lobe du poumon atteint.

- **N** : **ganglions lymphatiques régionaux** :

– Nx : les ganglions ne peuvent pas être évalués;

– N0 : pas de métastase ganglionnaire lymphatique régionale;

– N1 : métastase dans les ganglions lymphatiques intrapulmonaires, péribronchiques et/ou hilaires ipsilatéraux, y compris par envahissement direct;

– N2 : métastase dans les ganglions lymphatiques médiastinaux ipsilatéraux et/ou sous-carinaires;

– N3 : métastase dans les ganglions lymphatiques médiastinaux controlatéraux, hilaires controlatéraux, scalènes ou sous-claviculaires ipsilatéraux ou controlatéraux.

- **M** : **métastase à distance** :

– MX : les métastases à distance n'ont pas pu être évaluées;

– M0 : absence de métastase à distance;

– M1 : métastase à distance;

– M1a : nodule tumoral distinct dans un lobe controlatéral; tumeur avec nodules pleuraux ou épanchement pleural (ou péricardique) malin;

– M1b : métastase à distance.

b) CPC

- **Classification pratique** :

– stade limité : maladie limitée à un hémithorax, avec ou sans adénopathie médiastinale, sus-claviculaire, épanchement pleural, métastase pulmonaire homolatérale. En pratique, cette extension doit pouvoir être incluse en totalité dans un champ de radiothérapie externe;

– stade étendu : toutes localisations au-delà de celles décrites dans le stade limité.

Tableau 157-II. Classification par stade

Cancer occulte	Tx	N0	M0
Stade 0	Tis	N0	M0
Stade IA	T1a, b	N0	M0
Stade IB	T2a	N0	M0
Stade IIA	T1a, b	N1	M0
	T2a	N1	M0
	T2b	N0	M0
Stade IIB	T2b	N1	M0
	T3	N0	M0
Stade IIIA	T1, T2	N2	M0
	T3	N1, N2	M0
	T4	N0, N1	M0
Stade IIIB	T4	N2	M0
	Tout T	N3	M0
Stade IV	Tout T	Tout N	M1

- **Facteurs de mauvais pronostic** :
  - âge > 70 ans ;
  - faible index de performance ;
  - stade étendu ;
  - LDH élevées ;
  - sites métastatiques multiples

7. Diagnostic différentiel ITEM 324

a) Diagnostic différentiel d'une tumeur pulmonaire

- Dans le parenchyme pulmonaire, un micronodule mesure moins de 7 mm de diamètre, un nodule de 7 à 30 mm, et une masse plus de 30 mm.
- Les principaux diagnostics à évoquer devant une tumeur parenchymateuse sont :
  - une tumeur maligne :
    - cancer bronchique primitif,
    - métastase d'un cancer extrapulmonaire (sein, côlon, ORL, testicule, rein, thyroïde, osseux, mélanome) ;
  - une tumeur bénigne :
    - carcinoïde bronchique (tumeur neuroendocrine de l'adulte jeune à extension locorégionale),
    - hamartochondrome (structure dysembryonnaire calcifiée stable dans le temps) ;
  - une infection pulmonaire :
    - bactérienne (pneumopathie aiguë, tuberculose, pneumopathie atypique, abcès),
    - fongique (aspergillome),
    - parasitaire (kyste hydatique) ;
  - une maladie de système (maladie de Wegener, nodules rhumatoïdes, sarcoïdose) ;
  - une anomalie anatomique (atélectasie, infarctus pulmonaire, séquestration, malformation artério-veineuse).

b) Diagnostic différentiel d'une tumeur médiastinale

- Dans le médiastin, on définit trois régions dans l'axe antéropostérieur.
- Dans le médiastin antérieur, on distingue trois étages dans l'axe crâniocaudal :
  - étage supérieur : goître endothoracique, tumeur thymique ;
  - étage moyen : anévrisme de l'aorte thoracique ascendante, tumeurs germinales ;
  - étage inférieur : kyste pleuropéricardique, hernie de la fente de Larrey.
- Dans le médiastin moyen, quel que soit l'étage :
  - adénopathie maligne : métastatique de cancer solide, lymphome, Hodgkin ;
  - adénopathie bénigne : tuberculose, sarcoïdose, infections ;
  - kyste bronchogénique ;
  - hernie hiatale.
- Dans le médiastin postérieur, quel que soit l'étage :
  - tumeurs neurogènes, éventuellement dans le cadre d'une neurofibromatose ;
  - anévrisme de l'aorte thoracique descendante.

c) Diagnostic différentiel d'une tumeur pleurale

- Tumeurs malignes : mésothéliome pleural, métastase de cancer solide, extension d'un cancer bronchique primitif.
- Tumeurs bénignes : lipome, neurofibrome, plaques pleurales après exposition à l'amiante.

8. Bilan préthérapeutique

a) Bilan d'opérabilité pour les CBPNPC

- Clinique, dont *performance status* de l'OMS et échelle de Karnofsky.
- Bilan préanesthésique :
  - est-ce que le patient peut supporter une anesthésie générale ?
    - bilan biologique standard, dont NFS, ionogramme, hémostase, groupe, Rhésus, RAI ;
    - ECG, radiographie thoracique récente.
- Bilan de résécabilité
  - est-ce que le patient peut supporter une intervention chirurgicale majeure ?
    - échographie cardiaque,
    - épreuve d'effort ou écho de stress,
    - ± coronarographie et écho-Doppler des troncs supra-aortiques,
    - le dépistage échographique d'une HTAP fera pratiquer un cathétérisme droit ;
  - est-ce que le patient peut supporter une résection importante de son parenchyme pulmonaire ?
    - gaz du sang,
    - explorations fonctionnelles respiratoires,
    - scintigraphie pulmonaire de ventilation/perfusion,
    - ces examens permettent d'estimer le VEMS postopératoire, qui doit impérativement être supérieur à 35 % de la valeur théorique,
    - les cas limites peuvent bénéficier d'un complément d'investigation par mesure de la DLCO et de la VO_2 max.

b) *Bilan préchimiothérapie*

- Clinique, dont performance status de l'OMS et échelle de Karnofsky.
- Bilan biologique standard, dont NFS, ionogramme, bilan hépatique.
- ECG, échographie cardiaque.
- Recherche de foyers infectieux (examen ORL, radiographie thoracique récente, ECBU).

c) *Bilan préradiothérapie thoracique*

- Clinique, dont performance status de l'OMS et échelle de Karnofsky.
- Bilan biologique standard, dont NFS, iono, bilan hépatique.
- Explorations fonctionnelles respiratoires.

E. Pronostic

1. CBPNPC

(*Tableau 157-III*)

Tableau 157-III. Survie à 5 ans des CBPNPC selon les stades

Stade	Survie à 5 ans
Stade IA Stade IB	> 70 % 60 %
Stade IIA Stade IIB	50 % 30 %
Stade IIIA	20 %
Stade IIIB	5 %
Stade IV	< 2 %

2. CPC

- Forme limitée :
  - réponse complète 70 % ;
  - médiane de survie 18 mois ;
  - survie à 5 ans 15 %.
- Forme disséminée :
  - réponse complète 30 % ;
  - médiane de survie 9 mois ;
  - survie à 5 ans < 5 %.

F. Traitement ITEM 141

1. Moyens thérapeutiques

a) *Exérèse chirurgicale*

- Le but de la chirurgie est de réaliser une résection complète de la tumeur et des ganglions atteints, au besoin en élargissant la résection aux structures adjacentes envahies.
- Le traitement chirurgical du cancer bronchique comprend une résection anatomique du parenchyme pulmonaire (lobectomie, pneumonectomie), associée à un curage ganglionnaire systématique.

- La chirurgie de résection pulmonaire est une chirurgie lourde, avec une mortalité d'environ 1 à 3 % pour les lobectomies pulmonaires et de 1 à 5 % pour les pneumonectomies.
- **L'arrêt du tabac est impératif en préopératoire de chirurgie thoracique, afin de diminuer le risque de complications postopératoires (infection du site opératoire, fistule bronchique).**
- **La chirurgie est le seul traitement curatif des CBPNPC.**
- La chirurgie est le traitement de référence des CBPNPC de stades I et II, de certains stades IIIa (en association avec une chimiothérapie) et de certains stades IV (en cas de métastase unique résécable).
- **Dans la très grande majorité des cas, la chirurgie ne permet pas de traiter les CPC. La chimiothérapie est le traitement de référence du CPC.**
- En effet, les CPC bénéficiant exceptionnellement d'une résection chirurgicale sont des formes limitées, sans envahissement médiastinal, sans métastase à distance, chez des patients jeunes, en très bon état général.

b) *Chimiothérapie*

- Dans le CBPNPC, le but de la chimiothérapie est de traiter une éventuelle extension générale (lymphatique, micrométastatique, métastatique) d'une maladie locale. La chimiothérapie est alors prescrite :
  - en préopératoire (néo-adjuvant) dans les stades IIIA ;
  - en postopératoire (adjuvant) dans les stades II et IIIA ;
  - en association avec la radiothérapie thoracique dans les stades IIIB ;
  - seule dans les stades IV
- Le CPC est considéré comme une maladie générale d'emblée. La chimiothérapie est alors prescrite :
  - en association avec la radiothérapie thoracique dans les stades limités ;
  - seule dans les stades étendus.
- Traitements prescrits et effets secondaires spécifiques :
  - sels de platine (CBPNPC et CPC) : toxicité rénale (IRA), neurologique (polynévrite et ototoxicité) et hématologique (cytopénies) ;
  - étoposide (CPC) : toxicité hématologique (cytopénies) ;
  - vinorelbine (CBPNPC) : toxicité neurologique (polynévrite) et hématologique (cytopénies) ;
  - gemcitabine (CBPNPC) : troubles digestifs, symptômes pseudo-grippaux ;
  - taxanes (CBPNPC) : diarrhée, dysgueusie, neuropathie, onycholyse.

c) *Radiothérapie externe*

- Dans le CBPNPC, la radiothérapie externe peut être dirigée :
  - contre la tumeur en cas de cancers non opérables, stades IIIA après résection incomplète, stades IIIB ;
  - contre les adénopathies médiastinales en cas d'extension N2 non réséquée ou en rupture capsulaire après résection complète ;
  - contre les métastases osseuses dans le cadre d'un traitement symptomatique (douleurs, risque fracturaire) ;

– contre les métastases cérébrales dans le cadre d'un traitement symptomatique (céphalées, HTIC).

- Dans les CPC, la radiothérapie externe est utilisée :
  – sur le thorax dans le cadre d'un traitement à visée curative d'une forme limitée ;
  – sur l'encéphale dans le cadre d'un traitement prophylactique cérébral d'une forme limitée.
- Les effets secondaires de la radiothérapie externe thoracique sont :
  – en aigu :
    - œsophagite radique entraînant une dysphagie,
    - pneumopathie radique pouvant évoluer vers la fibrose pulmonaire,
    - dermite radique entraînant un érythème cutané,
    - myélite radique pouvant entraîner des troubles neurologiques ;
  – de façon retardée :
    - fibrose pulmonaire radio-induite,
    - risque de second cancer : sarcomes, leucémie.

d) Thérapies ciblées

- Dans le CBPNPC, des inhibiteurs spécifiques de certaines protéines cellulaires sont en cours d'évaluation.
- Ces inhibiteurs peuvent être :
  – de petites molécules inhibitrices (nom en -ib) ;
  – des anticorps monoclonaux (nom en -ab) ;
  – des anticorps monoclonaux humanisés (nom en -umab).
- Actuellement, deux inhibiteurs de l'EGFR (erlotinib, *Tarceva* ; gefitinib, *Iressa*) et un inhibiteur du VEGFR (bevacizumab, *Avastin*) sont indiqués dans le traitement du CBPNPC métastatique.
- Aucune thérapeutique ciblée n'a actuellement été validée dans le traitement du CPC.

e) Traitements symptomatiques

- Antalgiques.
- Kinésithérapie respiratoire, oxygénothérapie en cas de besoin.
- L'épanchement pleural abondant symptomatique peut bénéficier d'une symphyse chirurgicale :
  – réalisée au bloc opératoire sous anesthésie générale et thoracoscopie ;
  – une fois l'épanchement drainé et la plèvre biopsiée, le poumon est réexpandu ;
  – en cas de bonne réexpansion pulmonaire, la mise en place de talc favorise la symphyse de la plèvre et empêche la récidive de l'épanchement ;
  – dans le cas contraire, aucune symphyse n'est possible ;
  – les patients présentant un épanchement pleural symptomatique récidivant doivent donc être adressés rapidement pour avis chirurgical, avant que le poumon ne soit incarcéré dans une pachypleurite, et que la symphyse chirurgicale soit inutile.
- Déclaration d'affection de longue durée (ALD 30) justifiant la prise en charge à 100 %.
- Déclaration éventuelle de maladie professionnelle.

2. Indications

a) CBPNPC opérable (*fig. 157-11*)

- Stade IA : traitement chirurgical seul.
- Stades IB, II : traitement chirurgical + chimiothérapie adjuvante.
- Stade IIIA : traitement chirurgical + chimiothérapie adjuvante ou chimiothérapie néoadjuvante + traitement chirurgical ; radiothérapie externe en cas de résection incomplète.
- Stade IV : traitement chirurgical sur la tumeur et la métastase + chimiothérapie adjuvante.

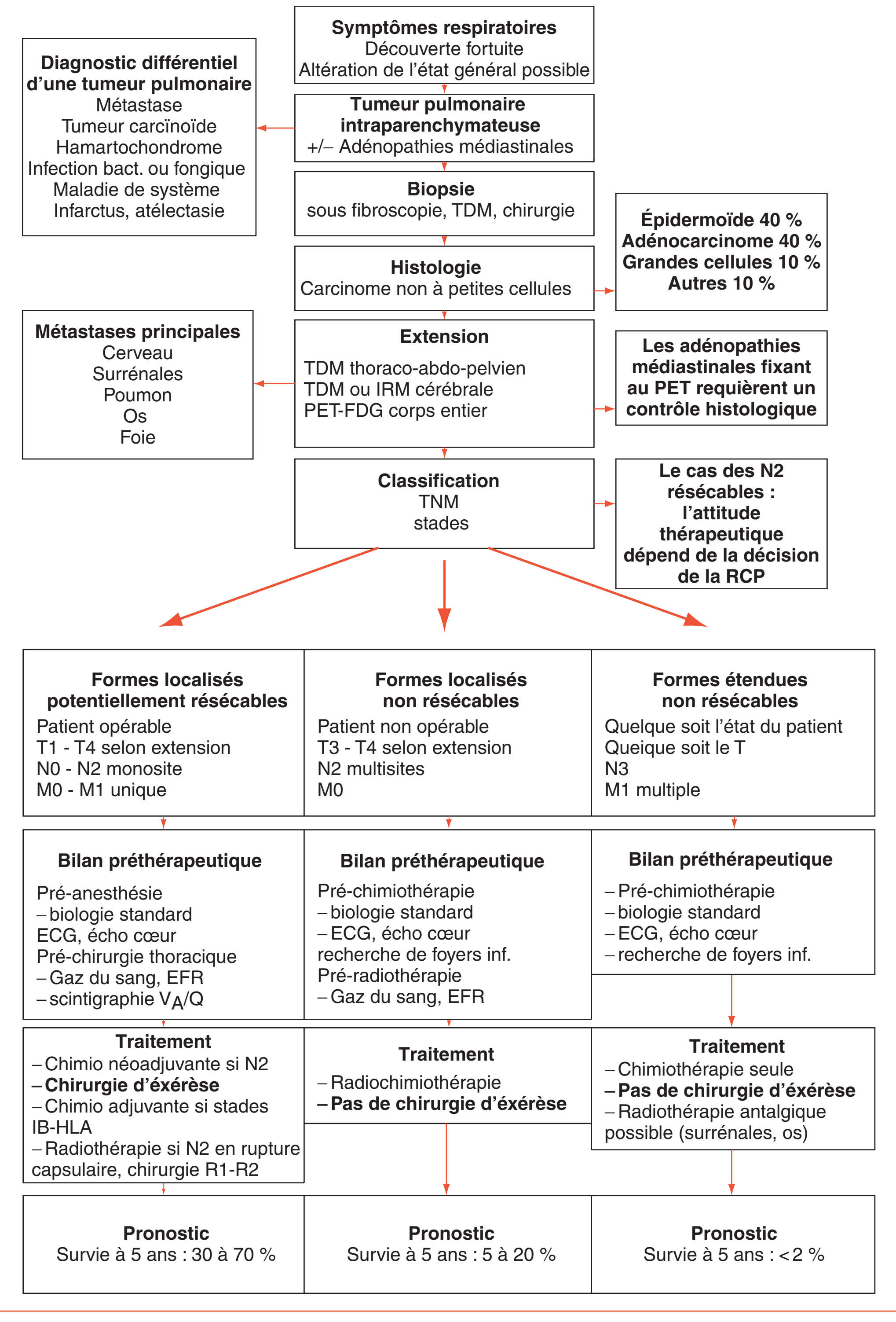


Fig. 157-11. Prise en charge des carcinomes non à petites cellules (CBPNPC).

b) CBPNPC inopérable

- Stade 0 : laser, curiethérapie, cryothérapie, radiothérapie externe.
- Stade I et II : radiothérapie externe.
- Stade III : radiochimiothérapie concomitante.
- Stade IV : chimiothérapie + thérapie ciblée (erlotinib, bevacizumab).

c) CPC *(fig. 157-12)*

- Stade limité : radiochimiothérapie concomitante.
- Stade étendu : chimiothérapie.

 **CONSENSUS**

Traitement péri-opératoire des patients atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules résécable d'emblée, opérable (FNCLCC)

Stade IA

Le traitement des patients porteurs d'une tumeur de stade IA est la chirurgie sans traitement périopératoire (standard).

Stade IB

Le traitement des patients porteurs de tumeurs de stade IB est la chirurgie sans traitement périopératoire (standard). En cas de facteurs de mauvais pronostic, une chimiothérapie adjuvante ou néoadjuvante peut être proposée aux patients (option). Les facteurs prédictifs de mauvais pronostic et/ou prédictifs de la chimiosensibilité à prendre en considération doivent être discutés en réunion de concertation pluridisciplinaire (standard).

Stade II

Le traitement des patients porteurs d'une tumeur de stade II est la chirurgie suivie de chimiothérapie (standard). Une chimiothérapie néoadjuvante peut être prescrite à la place de la chimiothérapie adjuvante (option).

Pour les patients de stade postopératoire pT3N0-1, si la résection est incomplète, une radiothérapie pariétale doit être prescrite (standard); si la résection est complète, la radiothérapie pariétale ne doit pas être prescrite (standard). Elle peut être proposée en option.

Pour les patients de stade postopératoire pT1-2N1, la radiothérapie pariétale ne doit pas être prescrite (standard).

Stade III

Tumeurs T3N1

Il est recommandé une prise en charge des patients T3N1 identique à la prise en charge des patients T3N0.

Tumeurs T1-3N2

Aucun standard thérapeutique ne peut être proposé. La décision thérapeutique doit impérativement être définie en réunion de concertation pluridisciplinaire (standard). Les options non chirurgicales ne sont pas discutées dans le cadre de ces recommandations. Dans le cas où une chirurgie est envisagée, deux options thérapeutiques sont proposées :

- une chimiothérapie néoadjuvante suivie d'une chirurgie ± radiothérapie adjuvante;
- une chirurgie suivie d'une chimiothérapie adjuvante ± radiothérapie adjuvante.Si la résection est incomplète :
- coté N2, c'est-à-dire lorsqu'il reste une atteinte tumorale ganglionnaire dans le médiastin : une radiothérapie médiastinale postopératoire doit être proposée sauf contre-indications (standard);

■ coté T3, c'est-à-dire lorsque la tumeur envahit les structures voisines (paroi, diaphragme…) : une radiothérapie pariétale postopératoire doit être proposée sauf contre-indications (standard), associée ou non à une radiothérapie médiastinale (option) ;

■ coté T3 et N2 : une radiothérapie pariétale et médiastinale postopératoire doit être proposée sauf contre-indications (standard).

Si la résection est complète :

■ en cas de tumeur sans atteinte pariétale : une radiothérapie médiastinale postopératoire peut être prescrite (option). Elle sera en particulier, discutée dans le cas d'une rupture capsulaire ou si un nombre important de sites ganglionnaires sont envahis ;

■ en cas de tumeur avec atteinte pariétale : une radiothérapie médiastinale et pariétale postopératoire peut être prescrite (option).


CONSENSUS

Modalités de la chimiothérapie adjuvante (FNCLCC)

Le protocole de chimiothérapie est discuté pour chaque patient dans le cadre d'une réunion de concertation pluridisciplinaire puis proposé au patient dans son programme personnalisé de soins (standard).

Le protocole recommandé par les experts est une bithérapie à base de cisplatine (standard) pour laquelle le schéma de chimiothérapie le mieux validé est l'association cisplatine-vinorelbine. Le choix de la molécule à associer au cisplatine devra notamment prendre en compte le bilan du patient, les contre-indications des médicaments, les contraintes liées à leur rythme d'administration.

En cas de contre-indication au cisplatine (surdité ou insuffisance rénale), on pourra proposer du carboplatine, préférentiellement associé au paclitaxel (option). En cas de contre-indication à une bithérapie, il est recommandé de ne pas prescrire de chimiothérapie (standard).

Le délai maximum recommandé entre la chirurgie et la chimiothérapie adjuvante est de 2 mois (standard).


CONSENSUS

Modalités de la chimiothérapie néoadjuvante (FNCLCC)

Concernant les protocoles de chimiothérapie néoadjuvante, s'il n'y a pas de contre-indication à utiliser une combinaison, les experts recommandent une combinaison à base de sel de platine (standard).

Le schéma d'administration pourra être 3 ou 4 cycles préopératoires ou 2 cycles préopératoires et 2 cycles postopératoires (options).


CONSENSUS

Traitement du CBPNPC (ESOM)

■ Traitement du cancer bronchique non à petites cellules limité (stade IA) : la lobectomie associée au curage ganglionnaire reste la règle. Des exérèses limitées (segmentectomies, résections atypiques) ne sont acceptables que chez des patients à fonction pulmonaire limitée.

■ Traitement du cancer bronchique non à petites cellules avec métastase unique : la métastase unique ne contre-indique pas la résection d'un cancer bronchique non à petites cellules jugé résécable au niveau thoracique, à condition que le patient soit en bon état général. Le traitement de la métastase peut être :

- en cas de métastase cérébrale : l'exérèse chirurgicale, la radiothérapie stéréotaxique;
- en cas de métastase surrénalienne : l'exérèse chirurgicale;
- en cas de métastase pulmonaire : si un patient présente une lésion sur chaque poumon et que chaque lésion prise indépendamment est jugée résécable, alors ces deux lésions doivent être considérées comme deux lésions primitives distinctes.

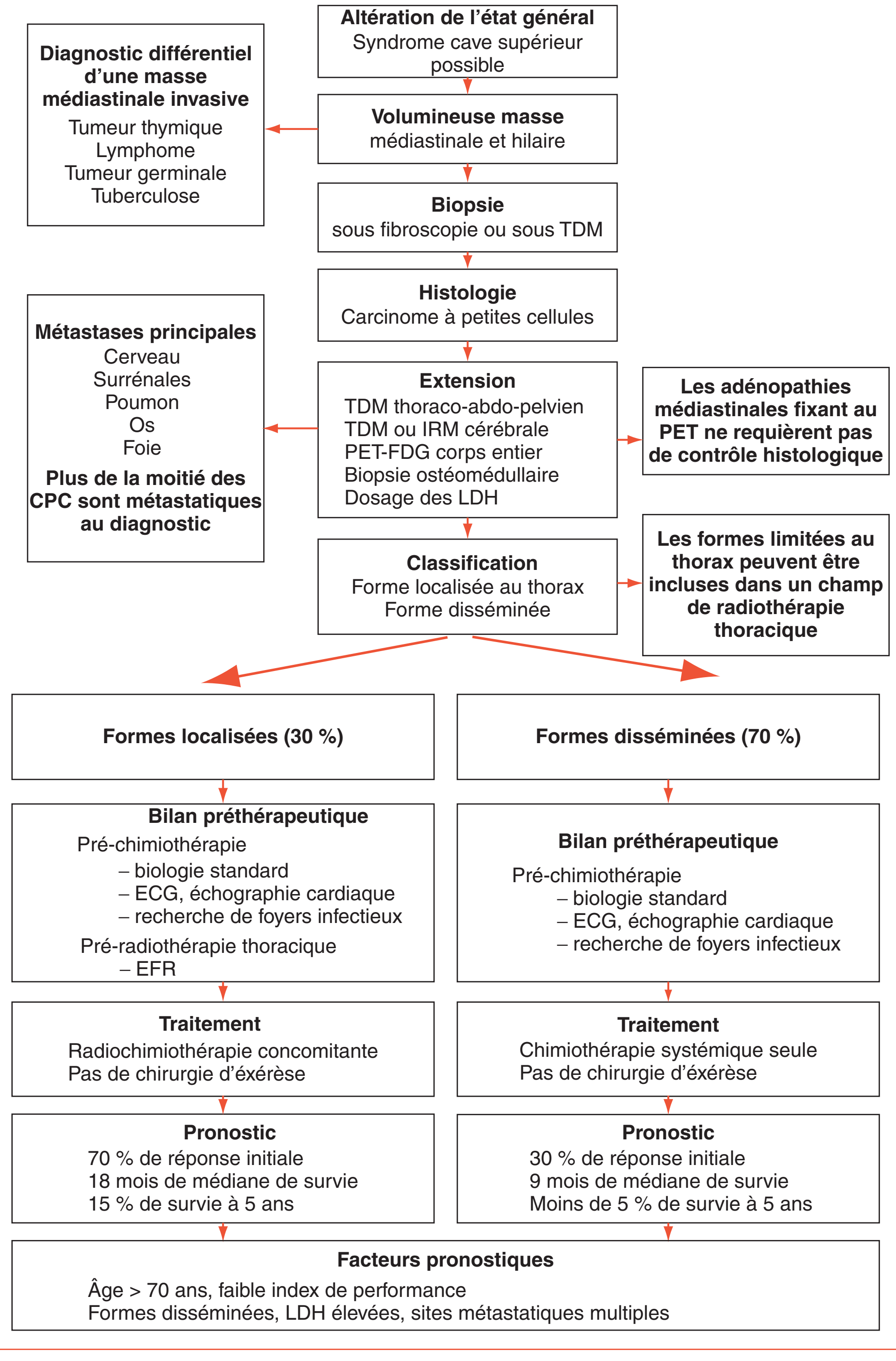


Fig. 157-12. Prise en charge des carcinomes à petites cellules (CPC).

G. Surveillance ITEM 142

1. Évolution

a) CBPNPC

- Cancer de mauvais pronostic.
- Après résection chirurgicale, risque de récidive métastatique plus que locorégionale.
- La guérison n'est possible qu'en cas de résection chirurgicale.

b) CPC

- Cancer de très mauvais pronostic.
- La chimiosensibilité initiale permet souvent une rémission complète, qui n'est que de courte durée. La récidive est ensuite résistante à la plupart des traitements.
- Quelques survies prolongées sont possibles dans les formes localisées traitées par chimioradiothérapie concomitante ou opérées.

2. Surveillance

a) En cas de traitement à visée curative

- Rythme : trimestriel pendant 2 ans, puis annuel.
- Durée : surveillance à vie.
- Examens : clinique, scanner thoraco-abdomino-pelvien, fibroscopie bronchique.
- Traitement symptomatique parfois prolongé (douleurs post-thoracotomies, BPCO, sevrage tabagique).

b) En cas de traitement non curatif

- Rythme : bilan après 2 à 4 cycles de chimiothérapie, puis réévaluation.
- Examens : clinique, scanner thoraco-abdomino-pelvien, et selon point d'appel (IRM cérébrale et médullaire, scintigraphie osseuse).
- Après échec du traitement initial, des modifications thérapeutiques sont possibles (chimiothérapie de seconde ligne, essais thérapeutiques, soins de support).

II. TUMEURS SECONDAIRES DU POUMON

A. Épidémiologie

Site métastatique le plus fréquent après les localisations osseuses.

B. Physiopathologie

- Métastase par dissémination hématogène dans la plupart des cas :
  - carcinomes de tous les sites possibles : poumon, sein, côlon, ORL, testicule, rein, thyroïde, mélanome… Les métastases pulmonaires sont le signe d'une dissémination de la maladie ;
  - sarcome : ostéosarcome, chondrosarcome, liposarcome, fibrosarcome, myosarcome, angiosarcome, sarcome indifférencié. Le poumon peut être le seul site métastatique.
- Métastase par dissémination lymphatique possible :
  - carcinomes pulmonaires, digestifs, rénaux ;
  - lymphome.

C. Anatomopathologie

- Le plus souvent, c'est l'anatomopathologie du cancer primitif.

- Parfois, les métastases pulmonaires peuvent avoir une anatomopathologie plus indifférenciée que le cancer primitif, sans que le type histologique ne soit différent.

D. Diagnostic

1. Circonstances de découverte

- Découverte dans le suivi d'un cancer primitif connu le plus souvent.
- Découverte fortuite possible d'un primitif inconnu sur des symptômes pulmonaires prédominants.
- Symptômes respiratoires :
  - toux ;
  - hémoptysies.

2. Diagnostic

- Examen pneumologique complet.
- Examen général à la recherche du primitif si inconnu.
- Radio de thorax de face et de profil : image nodulaire, unique ou multiple, parfois excavée, d'un ou des deux champs pulmonaires, réalisant l'image classique de « lâcher de ballon » :
- TDM thoracique, de l'apex à la base, en fenêtres médiastinales et parenchymateuses, après injection de produit de contraste :
  - le scanner permet de mieux caractériser les nodules, leur nombre, leur topographie ;
  - classiquement le cancer de la thyroïde donne des métastases hypervascularisées, et les ostéosarcomes donnent des métastases calcifiées.
- La suite de la prise en charge dépendra du contexte clinique.

3. Si le primitif est connu

- La prise en charge diagnostique s'inscrit dans le cadre du cancer primitif.
- La FDG-TEP avec image de fusion TEP-TDM caractérise l'activité métabolique de chaque nodule, permettant d'évaluer son évolutivité en cas de métastase d'un primitif en cours de traitement.
- Les nodules pulmonaires réguliers découverts dans le bilan d'un cancer primitif sont considérés comme des métastases pulmonaires jusqu'à preuve du contraire.

4. Si le primitif n'est pas connu

- La FDG-TEP avec image de fusion TEP-TDM :
  - caractérise l'activité métabolique de chaque nodule ;
  - n'est pas contributive pour les nodules de moins de 7 mm ;
  - donne également des informations sur un éventuel envahissement ganglionnaire médiastinal et sur la localisation du primitif s'il est inconnu.
- Le bilan sera complété par une recherche de primtif :
  - TDM thoraco-abdomino-pelvienne ;
  - endoscopies digestives haute et basse ;
  - imagerie mammaire et pelvienne chez la femme, prostatique chez l'homme.
- En l'absence d'élément d'orientation, un prélèvement histologique d'un ou plusieurs nodules est nécessaire :
  - fibroscopie bronchique ;

- ponction sous scanner ;
- prélèvement chirurgical (médiastinoscopie, médiastinotomie, thoracoscopie).

5. Diagnostic différentiel

- C'est le diagnostic différentiel d'un nodule pulmonaire.
- Dans le cas de nodules pulmonaires multiples sans primitif connu, la principale difficulté diagnostique réside dans la distinction entre métastase d'un primitif inconnu et infection pulmonaire, parfois à germes atypiques (tuberculose, nocardiose, etc.).

6. Bilan préthérapeutique

C'est le bilan du cancer primitif.

E. Pronostic

C'est le pronostic du cancer primitif.

F. Traitement

1. Attitude médicale

- Dans la plupart des cas, les métastases pulmonaires signent une maladie métastatique, qui relève d'un traitement par chimiothérapie.
- Dans le cas particulier d'un cancer différencié de la thyroïde, un traitement par iode radioactif peut être prescrit.

2. Attitude chirurgicale

- Certains cas de métastases pulmonaires peuvent relever d'une résection chirurgicale. Cette décision est prise en réunion de concertation pluridisciplinaire et correspond en général à :
  - une maladie contrôlée sur le plan locorégional ;
  - une maladie ne présentant que des métastases pulmonaires ou des métastases pulmonaires et des métastases extrapulmonaires jugées résécables (métastases hépatiques d'un adénocarcinome colique) ;
  - une maladie d'évolution lente, contrôlée par des cures répétées de chimiothérapie, pour laquelle l'apparition de métastases pulmonaires survient après un intervalle libre long.
- Les histologies compatibles avec ces critères sont :
  - les sarcomes des os ou des tissus mous. En cas de récidive pulmonaire, plusieurs métastasectomies successives sont alors possibles ;
  - les cancers colorectaux ;
  - les cancers du sein ;
  - les cancers du rein ;
  - les tumeurs germinales.
- Le traitement chirurgical comporte alors des métastasectomies uniques ou multiples, uni- ou bilatérales, parfois associées à un curage ganglionnaire. Le but de la chirurgie est la résection de l'ensemble des métastases tout en économisant le parenchyme pulmonaire.

G. Surveillance

C'est la surveillance du cancer primitif.

Fiche Dernier tour

Tumeurs du poumon primitives et secondaires

Cancer broncho-pulmonaires primitifs

Épidémiologie

■ Première cause de mortalité par cancer en France et dans le monde.
■ Lien fort avec le tabac.
■ Très mauvais pronostic : la survie à 5 ans tous stades confondus de l'ordre de 10 %.

Physiopathologie

■ Le tabac est le facteur de risque principal du cancer bronchique **O**.
■ L'amiante est le principal facteur de risque professionnel de cancer bronchique **O**.
■ Le tabagisme potentialise le risque lié à l'exposition à l'amiante.
■ L'extension du cancer dépend de son histologie.
■ Extension locorégionale : les CBPNPC de type épidermoïde et les CPC se développe plutôt à partir de bronches proximales ; les CBPNPC de type adénocarcinome se développe plutôt à partir des bronchioles périphériques.
■ L'évolution de la maladie se fait vers une extension lymphatique médiastinale et vers une extension métastatique hématogène.

Anatomopathologie

■ **Cancer bronchique non à petites cellules (CBPNPC)** : 80 % des cancers pulmonaires primitifs, la moitié épidermoïdes (lien tabac brun, incidence en baisse), et à moitié adénocarcinome (lien avec le tabac blond, incidence en hausse).
■ **Carcinome à petites cellules (CPC)** : 15 % des cancers pulmonaires primitifs. Forte activité neuro-hormonale expliquant la variété de syndromes paranéoplasiques.

Diagnostic

■ **Circonstances de découverte** :
- en France, aucun protocole de dépistage systématique n'est actuellement validé dans la population générale pour le cancer du poumon **O** ;
- toute infection pulmonaire survenant chez un patient fumeur après 40 ans doit faire pratiquer à distance un bilan à la recherche d'un cancer du poumon : radiographie thoracique, fibroscopie bronchique, voire TDM thoracique **O** ;
- en l'absence de cause évidente (chirurgie, immobilisation), toute phlébite ou embolie pulmonaire survenant chez un patient fumeur après 40 ans doit faire rechercher un cancer du poumon **O** ;
- toute altération importante de l'état général chez un patient fumeur doit faire rechercher un cancer du poumon **O**.

■ **Examen clinique complet**.
■ **Radiographie thoracique** :
- images directes de la tumeur, des adénopathies médiastinales, d'éventuelles métastases : pulmonaires homo- ou controlatérales (tumeurs), pleurales (épanchement), osseuses costales ;
- une radiographie thoracique normale ne permet pas d'éliminer un cancer du poumon **O** ;
- TDM thoracique.

■ **Diagnostic histologique** :
- l'histologie est indispensable pour confirmer la nature cancéreuse de tumeur pulmonaire et planifier le traitement **O** ;
- différents examens peuvent être successivement réalisés :
  - fibroscopie bronchique : une fibroscopie normale n'élimine pas le diagnostic de cancer du poumon **O**,
  - ponction sous scanner,
  - exploration chirurgicale.

Fiche Dernier tour

- **Marqueur** : aucun marqueur sérique n'est actuellement validé dans le diagnostic initial ou le suivi d'un patient atteint d'un cancer du poumon 0.
- **Bilan d'extension** :
  - TDM thoracique avec injection de produit de contraste ;
  - TDM abdominale avec coupes surrénales et hépatiques ;
  - TEP-FDG ;
  - TDM ou IRM cérébrale : extension métastatique cérébrale ;
  - + biopsie ostéomédullaire et dosage des LDH si CPC.
- **Classification TNM des CBPNPC** :
  - **T** : **tumeur primitive** :
    - TX : tumeur ne pouvant être évaluée ou démontrée par la présence de cellules malignes dans les expectorations ou un lavage bronchique sans visualisation de la tumeur par des examens endoscopiques ou d'imagerie ;
    - T0 : pas d'évidence de tumeur primitive ;
    - Tis : carcinome *in situ* ;
    - T1 : tumeur de 3 cm ou moins dans sa plus grande dimension, entourée par le poumon ou la plèvre viscérale, sans évidence bronchoscopique d'invasion plus proximale que la bronchique lobaire (c'est-à-dire pas la bronche souche) :
    - T1a : tumeur de 2 cm ou moins dans sa plus grande dimension ;
    - T1b : tumeur de plus de 2 cm sans dépasser 3 cm dans sa plus grande dimension ;
    - T2 : tumeur de plus de 3 cm sans dépasser 7 cm dans sa plus grande dimension ou présentant une des caractéristiques suivantes : atteinte de la bronche souche à 2 cm ou plus de la carène ; invasion de la plèvre viscérale ; présence d'une atélectasie ou d'une pneumopathie obstructive s'étendant à la région hilaire sans atteindre l'ensemble du poumon ;
    - T2a : tumeur de plus de 3 cm sans dépasser 5 cm dans sa plus grande dimension ;
    - T2b : tumeur de plus de 5 cm sans dépasser 7 cm dans sa plus grande dimension ;
    - T3 : tumeur de plus de 7 cm ; ou envahissant directement une des structures suivantes : la paroi thoracique (y compris la tumeur de Pancoast), le diaphragme, le nerf phrénique, la plèvre médiastinale, pleurale ou pariétale ou le péricarde ; ou une tumeur dans la bronche souche à moins de 2 cm de la caréna sans l'envahir ; ou associée à une atélectasie ou d'une pneumopathie obstructive du poumon entier ; ou présence d'un nodule tumoral distinct dans le même lobe ;
    - T4 : tumeur de toute taille envahissant directement une des structures suivantes : médiastin, cœur, grands vaisseaux, trachée, nerf laryngé récurrent, œsophage, corps vertébral, carène ; ou présence d'un nodule tumoral distinct dans un autre lobe du poumon atteint.
  - **N** : **ganglions lymphatiques régionaux** :
    - NX : les ganglions ne peuvent pas être évalués ;
    - N0 : pas de métastase ganglionnaire lymphatique régionale ;
    - N1 : métastase dans les ganglions lymphatiques intrapulmonaires, péribronchiques et/ou hilaires ipsilatéraux, y compris par envahissement direct ;
    - N2 : métastase dans les ganglions lymphatiques médiastinaux ipsilatéraux et/ou sous-carinaires ;
    - N3 : métastase dans les ganglions lymphatiques médiastinaux controlatéraux, hilaires controlatéraux, scalènes ou sous-claviculaires ipsilatéraux ou controlatéraux.
  - **M** : **métastase à distance** :
    - MX : les métastases à distance n'ont pas pu être évaluées ;
    - M0 : absence de métastase à distance ;
    - M1 : métastase à distance ;
    - M1a : nodule tumoral distinct dans un lobe controlatéral ; tumeur avec nodules pleuraux ou épanchement pleural (ou péricardique) malin ;
    - M1b : métastase à distance.

Fiche Dernier tour

■ Classification par stade des CBNPC :

Cancer occulte	Tx	N0	M0
Stade 0	Tis	N0	M0
Stade IA	T1a, b	N0	M0
Stade IB	T2a	N0	M0
Stade IIA	T1a, b	N1	M0
	T2a	N1	M0
	T2b	N0	M0
Stade IIB	T2b	N1	M0
	T3	N0	M0
Stade IIIA	T1, T2	N2	M0
	T3	N1, N2	M0
	T4	N0, N1	M0
Stade IIIB	T4	N2	M0
	Tout T	N3	M0
Stade IV	Tout T	Tout N	M1

– Classification pratique des CPC :
  • stade limité au thorax, accessible à une radiothérapie dans un but curatif,
  • stade étendu au-delà, non accessible à une radiothérapie curative.

■ **Diagnostic différentiel d'une tumeur pulmonaire** :
– une tumeur maligne : cancer bronchique, métastase d'un cancer extrapulmonaire ;
– une tumeur bénigne : carcinoïde bronchique, hamartochondrome ;
– une infection pulmonaire ;
– une maladie de système ;
– une anomalie anatomique.

■ **Bilan préthérapeutique** :
– bilan d'opérabilité pour les CBPNPC :
  • clinique, dont *performance status* de l'OMS et échelle de Karnofsky,
  • bilan pré-anesthésique classique,
  • bilan de résécabilité (explorations cardiaques et pulmonaires) ;
– bilan préchimiothérapie :
  • clinique, dont *performance* status de l'OMS et échelle de Karnofsky,
  • bilan biologique standard, dont NFS, ionogramme, bilan hépatique, ECG, échographie cardiaque, recherche de foyers infectieux ;
– bilan préradiothérapie thoracique :
  • clinique, dont *performance status* de l'OMS et échelle de Karnofsky,
  • bilan biologique standard, dont NFS, ionogramme, bilan hépatique, explorations fonctionnelles respiratoires.

Pronostic

■ CBPNPC : survie à 5 ans décroissant progressivement quand le stade avance, de plus de 70 % de survie à 5 ans pour les stades Ia à moins de 2 % de survie à 5 ans pour les stades IV.

■ CPC : médiane de survie 18 mois pour les formes limitées (survie à 5 ans 15 %) à 9 mois pour les formes disséminées (survie à 5 ans < 5 %).

Fiche Dernier tour

Traitement

- **Moyens thérapeutiques** :
  - la chirurgie est le seul traitement curatif des CBPNPC **0** ;
  - dans très grande majorité des cas, la chirurgie ne permet pas de traiter les CPC ;
  - la chimiothérapie est le traitement de référence du CPC **0** ;
  - une chimiothérapie périopératoire peut être indiquée dans le traitement de CBPNPC ;
  - la chimioradiothérapie est le traitement de référence des CBNPC localement avancés non résécables chirurgicalement, et des CPC de forme limitée ;
  - les thérapeutiques ciblées présentent un intérêt dans le traitement des CBPNPC métastatiques ;
  - les traitements symptomatiques sont indispensables à l'amélioration de la qualité de vie du patient ;
  - l'arrêt du tabac n'est impératif qu'en préopératoire de chirurgie thoracique, afin de diminuer le risque de complications postopératoires (infection du site opératoire, fistule bronchique).
- **Indications** :
  - CBPNPC opérable :
    - stade IA : traitement chirurgical seul,
    - stades IB, II : traitement chirurgical + chimiothérapie adjuvante,
    - stade IIIA : traitement chirurgical + chimiothérapie périopératoire,
    - stade IV : traitement chirurgical sur la tumeur et la métastase + chimiothérapie adjuvante ;
  - CBPNPC inopérable :
    - stade 0 : laser, curiethérapie, cryothérapie, radiothérapie externe,
    - stades I et II : radiothérapie externe,
    - stade III : radiochimiothérapie concomitante,
    - stade IV : chimiothérapie + thérapie ciblée ;
  - CPC :
    - stade limité : radiochimiothérapie concomitante,
    - stade étendu : chimiothérapie.

Surveillance

- Le CBPNPC est cancer de mauvais pronostic. Des survies prolongées ne sont possibles qu'en cas de résection chirurgicale.
- Le CPC est un cancer de très mauvais pronostic. Après une courte période de chimiosensibilité initiale, la maladie progresse à nouveau en devenant chimiorésistante.
- La surveillance diffère selon le traitement considéré.

Tumeurs secondaires du poumon

- Le poumon est le site métastatique le plus fréquent après les localisations osseuses.
- Métastase par dissémination hématogène dans la plupart des cas.
- Le diagnostic repose sur la radiographie de thorax et sur le scanner thoracique : images nodulaires, uniques ou multiples, parfois excavées, d'un ou des deux champs pulmonaires.
- **Si le primitif est connu** :
  - la prise en charge diagnostique s'inscrit dans le cadre du cancer primitif ;
  - les nodules pulmonaires réguliers découverts dans le bilan d'un cancer primitif sont considérés comme des métastases pulmonaires jusqu'à preuve du contraire.
- **Si le primitif n'est pas connu** :
  - la FDG-TEP avec image de fusion TEP-TDM caractérise l'activité métabolique de chaque nodule, et donne également des informations sur un éventuel envahissement ganglionnaire médiastinal et sur la localisation du primitif s'il est inconnu ;

Fiche Dernier tour

- le bilan sera complété par une recherche de primitif :
  - TDM thoraco-abdomino-pelvienne,
  - endoscopies digestives haute et basse,
  - imagerie mammaire et pelvienne chez la femme, prostatique chez l'homme ;
- en l'absence d'élément d'orientation, un prélèvement histologique d'un ou plusieurs nodules est nécessaire (fibroscopie bronchique, ponction sous scanner, prélèvement chirurgical)

■ **Attitude chirurgicale** :
- certains cas de métastases pulmonaires peuvent relever d'une résection chirurgicale ; cette décision est prise en réunion de concertation pluridisciplinaire et correspond en général à une maladie d'évolution lente, contrôlée sur le plan locorégional ;
- les histologies compatibles avec ces critères sont les sarcomes de bas grade, le cancer colorectal, le cancer du sein, le cancer du rein ou les tumeurs germinales ;
- le traitement chirurgical comporte alors des métastasectomies uniques ou multiples, uni- ou bilatérales, parfois associées à un curage ganglionnaire.

■ Dans les autres cas, diagnostic, traitement, évolution et pronostic des métastases pulmonaires sont corrélés au cancer primitif.

This page intentionally left blank

ITEM 158

Tumeurs du rein

	Tour 1	Tour 2	Tour 3	Dernier tour
Date				

OBJECTIF

- Diagnostiquer une tumeur du rein.

LIENS TRANSVERSAUX

ITEM 138 Cancer : épidémiologie, cancérogenèse, développement tumoral, classification.

ITEM 139 Facteurs de risque, prévention et dépistage des cancers.

ITEM 140 Diagnostic des cancers : signes d'appel et investigations paracliniques ; stadification ; pronostic.

ITEM 141 Traitement des cancers : chirurgie, radiothérapie, chimiothérapie, hormonothérapie. La décision thérapeutique multidisciplinaire et l'information du malade.

ITEM 195 Douleurs abdominales et lombaires aiguës chez l'enfant et chez l'adulte.

ITEM 297 Anémie.

ITEM 315 Hématurie.

ITEM 319 Hypercalcémie.

CONSENSUS 

- Recommandations européennes. www.esmo.org
- ALD n° 30. Cancer du rein de l'adulte. HAS, INCA, juin 2010. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-09/ald_30_gm_cancer_rein_web.pdf
- Recommandations 2007 de l'AFU, du GETUG et de la SFRO. http://www.urofrance.org/fileadmin/documents/data/PU/2007/PU-2007-00171099-6/TEXF-PU-2007-00171099-6.PDF

POUR COMPRENDRE…

- Le cancer du rein est une tumeur rare, très angiogénique.
- La forme histologique la plus fréquente est l'adénocarcinome à cellules claires.
- Il est le plus souvent révélé fortuitement sur un examen radiologique.
- Le premier examen radiologique à réaliser est une échographie couplée à un Doppler.
- Toute tumeur solide est considérée comme maligne et doit être explorée par uroscanner.
- En cas de maladie non opérable ou de tumeur solide < 4 cm, une biopsie rénale percutanée est indiquée afin de poser un diagnostic de certitude.

- En cas de maladie opérable et de diagnostic radiologique très en faveur d'un cancer du rein, une chirurgie doit être réalisée d'emblée. Le diagnostic anatomopathologique se fait alors sur la pièce de néphrectomie (élargie ou partielle).
- La survie à 5 ans tous stades confondus est de 70 %.

I. ÉPIDÉMIOLOGIE ITEM 138

- Le cancer du rein représente 3 % de l'ensemble des cancers chez l'adulte.
- 7e cause de cancer chez l'homme et 9e cause de cancer chez la femme.
- Touche préférentiellement l'homme : sex-ratio H/F = 2:1.
- Âge médian de survenue : 60 ans.
- Incidence : 7 000 nouveaux cas en France (10/100 000 habitants) **en augmentation** dans les pays développés en raison de la plus grande fréquence des découvertes fortuites et probablement la multiplication des facteurs de risque.
- 3e cancer urologique après le cancer de la prostate et le cancer de la vessie.
- Mortalité : 3 500 décès en France par an, en diminution.
- **Facteurs de risque établis** :
  - O tabagisme actif et passif : risque relatif = 2–3, dose-dépendant ;
  - obésité ;
  - hypertension artérielle (hypersensibilité des tubules aux carcinogènes).
  - exposition professionnelle : pentachlorophénol et tétrachlorophénol (industrie du bois et du textile) ;
  - insuffisance rénale chez les patients dialysés (carcinome tubulo-papillaire) ;
  - syndromes héréditaires : 2 à 3 % de l'ensemble des cancers du rein :
    - O maladie de von Hippel-Lindau : maladie héréditaire de transmission autosomique dominante liée à une mutation du gène *VHL* localisé sur le bras court du chromosome 3. Ce gène est un gène suppresseur de tumeur, régulant négativement le *VEGF* (*Vascular Endothelial Growth Factor*). Ce syndrome associe cliniquement des hémangioblastomes rétiniens et cérébelleux, des kystes du rein, pancréatiques, des phéochromocytomes, des cancers du rein et du pancréas. Le cancer du rein dans cette population survient à un âge précoce (30 à 40 ans), volontiers bilatéral et multiple. La mutation VHL est retrouvée chez près de 100 % des cas,
    - sclérose tubéreuse de Bourneville : caractérisée par la précocité de survenue du cancer rénal. Maladie autosomique dominante avec formes sporadiques dans deux tiers des cas. Maladies liées à des mutations activatrices des gènes TSC1 et TSC2 (*Tuberous sclerosis protein*). Elle se caractérise par des manifestations cutanées (en particulier taches achromiques) et neurologiques (épilepsie et anévrisme cérébraux, retard mental), rétiniennnes et rénales (angiomyolipomes rénaux et cancer rénal),
    - carcinome papillaire rénal héréditaire : secondaire à des mutations activatrices du gène *MET* (*hepatocyte growth factor receptor*), caractérisé par des carcinomes papillaires de type 1 multiples et bilatéraux,

- léiomyomatose cutanée familiale : liée à une mutation du gène fumarate hydralase. Ce syndrome est associé au développement de carcinome tubulo-papillaire de type 2,
- syndrome de Birt-Hogg Dube : ce syndrome est associé au développement de lésions cutanées, de pneumothorax spontanés, de kystes rénaux et pulmonaires ainsi que de carcinomes rénaux de type chromophobe. Il est associé à une altération du gène BHD1.

II. ANATOMOPATHOLOGIE ITEM 138

- Les tumeurs à cellules rénales naissent le plus souvent du tube contourné proximal ou du tube contourné distal.
- Elles se décomposent en (*tableau 158-I*) :
  - carcinome à cellules claires ou cellules conventionnelles : 75 % ; O
  - tumeur tubulo-papillaire : 10 % ;
  - carcinome à cellules chromophobes : 5 % ;
  - carcinome de Bellini : 1 % ;
  - oncocytome : 5 % (tumeur bénigne).
- Le carcinome à cellules claires :
  - représentent 70 à 80 % des cancers du rein ;
  - macroscopiquement : il apparaît comme une tumeur jaune chamois, nodulaire, très vascularisée et limitée par une pseudo-capsule ;
  - microscopiquement : il comporte des amas compacts de cellules tumorales au cytoplasme clair. De nombreux types morphologiques sont possibles : structures alvéolaires ou acineuses ;
  - biologiquement : caractérisé par une inactivation du gène *VHL* par mutation ou méthylation du promoteur conduisant à l'activation du gène HIF dont la protéine conduit à l'activation de l'angiogenèse. O
- Le carcinome papillaire :
  - représente 10 à 15 % des cancers rénaux ;
  - proportions variables de papilles, tubules et structures tubulo-papillaires ;
  - il existe deux types :
    - type 1 : papille limitée par une seule couche de cellules tumorales au cytoplasme pâle et un noyau de faible grade,
    - type 2 : les cellules tumorales ont un cytoplasme éosinophile abondant et un noyau pseudo-stratifié de grande taille avec un nucléole proéminent ;
  - il est caractérisé au niveau cytogénétique par une trisomie des chromosomes 7 et 17 et parfois par des mutations du gène *MET*.
- Le carcinome chromophobe :
  - représente 3–5 % des cancers du rein ;
  - les cellules sont de grande taille, polygonales avec un cytoplasme finement réticulé ; les noyaux sont atypiques avec un halo perinucléaire. Les cellules peuvent avoir un cytoplasme fortement éosinophile ;

– caractérisés au niveau cytogénétique par la perte de plusieurs chromosomes tels que les chromosomes Y, 1, 2, 6, 10 et 21.

O ■ Le grade histologique le plus fréquemment utilisé est le grade nucléaire de Fuhrman variant de 1 (faible grade) à 4 (haut grade) .

■ Les autres formes histologiques plus rarement rencontrées sont :
- les tumeurs carcinoïdes ;
- les tumeurs à petites cellules ;
- les sarcomes ;
- les lymphomes ;
- le néphroblastome ;
- les métastases d'autres organes.

Tableau 158-I. Anatomopathologie des tumeurs du rein

	Cellules claires	Papillaire	Chromophobe
Histologie			
Fréquence	75 %	10–15 %	3–5 %
Anomalie moléculaire	VHL 3p25–26 GST Hyperexpression de VEGF	**Papillaire de type 1** : MET 7q31.2–31.3 (Oncogène) **Papillaire de type 2** : FH 1q42.3–43 (GST)	BHD 17p11.2 (GST)
Maladie génétique associée	Maladie de VHL	Carcinome papillaire rénal héréditaire (type 1) Léiomyomatose héréditaire (type 2)	Birt-Hogg-Dubé

III. PHYSIOPATHOLOGIE ITEM 138

■ Le cancer du rein est une tumeur hautement angiogénique : il existe une néo-vascularisation anarchique et très développée dans la tumeur rénale avec des vaisseaux non fonctionnels et perméables.

■ Cette néo-vascularisation résulte de l'hyperexpression de facteurs angiogéniques en particulier le *vascular endothelial growth factor* (VEGF).

■ Les mutations du gène de la maladie de von Hippel-Lindau (VHL) conduit à l'accumulation de hypoxia inducing factor alpha (HIFa) et *in fine* à l'hyperexpression du vascular endothelial growth factor.

■ L'extension locorégionale se fait soit vers les cavités excrétrices responsables de l'hématurie en les refoulant puis en les envahissant, soit vers la capsule du rein atteignant ensuite la graisse périrénale voire les organes de voisinage.

■ L'extension à distance se fait par voie lymphatique (hile du rein puis relais ganglionnaire lombo-aortique) et veineux avec envahissement de la veine rénale puis de la veine cave inférieure responsable de varicocèle, d'œdème des membres inférieurs et de métastases à distance (poumon, os, cerveau).

IV. DIAGNOSTIC ITEM 140

■ **Présentation clinique** :

– **découverte fortuite** le plus souvent sur un scanner abdomino-pelvien ou une échographie abdominale réalisés pour une autre cause (50 % à 70 % des cas) ;

– **signes généraux** : altération de l'état général avec asthénie d'aggravation progressive sans cause identifiée, anorexie, amaigrissement avec dénutrition, fièvre chronique ;

– **symptômes urologiques révélateurs** :

- hématurie macroscopique spontanée, totale, indolore et intermittente ITEM 315,
- douleur abdominale liée à l'extension locorégionale ou douleur des fosses lombaires de type colique néphrétique par migration d'un caillot dans les voies urinaires ITEM 195,
- masse abdominale ou des fosses lombaires avec contact lombaire ;

– **syndrome paranéoplasique fréquent** :

- hypercalcémie par sécretion de PTHrp (*parathyroid hormone-related protein*) (5 % des cas) ITEM 319,
- hypertension artérielle par sécrétion de rénine (20 % des cas),
- insuffisance cardiaque secondaire à un shunt artério-veineux intratumoral,
- polyglobulie secondaire par sécrétion d'érythropoïétine (5 % des cas),
- syndrome de Stauffer : hépatomégalie non métastatique de consistance ferme, lisse, indolore avec cholestase biologique (3 % des cas) ;

– métastase révélatrice (poumon, os, foie plus rarement cerveau).

■ **L'examen clinique** :

– évalue l'état général (*performance status* selon la classification OMS ou indice de Karnofsky), le statut nutritionnel (perte de poids) ;

– examen abdominal : recherche d'une masse dans les fosses lombaires (contact lombaire), recherche d'une varicocèle liée à gauche de l'envahissement de la veine cave inférieure, à droite par l'envahissement de la veine rénale) ;

– recherche des métastases : palpation de toutes les aires ganglionnaires, recherche d'une hépatomégalie, d'un ictère, recherche de douleurs osseuses, recherche de signes neurologiques focaux, d'un épanchement pleural ;

– recherche un syndrome anémique, une polyglobulie, une hypertension artérielle, une insuffisance cardiaque ;

– recherche de comorbidité associée, d'une dépression.

- **Examens complémentaires pour le diagnostic** :
  - 0 échographie rénale couplée à un Doppler couleur des veines rénales et de la veine cave inférieure (*fig. 158-1*) :
    - permet de distinguer les masses solides des masses liquides,
    - permet de détecter et de caractériser les kystes typiques mais ne permet pas de bien caractériser les tumeurs solides,
    - permet de détecter les tumeurs solides > 3 cm,
    - retrouve typiquement une masse solide, **tissulaire**, **hétérogène** à prédominance hypoéchogène, d'échogenicité différente de celle du parenchyme sain, **hypervascularisée** sans renforcement postérieur,
    - les kystes rénaux bénins sont trans-sonores, à parois régulières et contenu homogène, avec renforcement postérieur,

0 – toute tumeur solide à l'échographie est à considérer comme maligne sauf si elle contient un contenu graisseux (en faveur d'un angiomyolipome),

- recherche également des adénopathies locorégionales, des métastases hépatiques et un thrombus dans la veine cave inférieure sous forme d'une masse échogène endo-luminale ;



Fig. 158-1. Échographie rénale couplée au Doppler artériel retrouvant une masse rénale gauche hypervasculaire.
(Voir aussi cahier couleur.)

0 – la TDM abdomino-pelvienne avec injection de produit de contraste (*fig. 158-2*) :
- c'est l'examen de référence pour la détection, la caractérisation et le bilan d'extension des tumeurs rénales,
- l'examen comprend 4 temps d'acquisition : sans injection (recherche de calcifications, de densité graisseuse), temps artériel et cortical, temps parenchymateux et temps excrétoire (tumeur des cavités excrétrices),
- dans sa forme solide typique de taille > 4 cm, le cancer du rein apparaît comme une masse tissulaire mal limitée, encapsulée, hétérogène avec une zone tissulaire hypervasculaire et une zone nécrotique avasculaire,
- après injection de produit de contraste, on observe un rehaussement précoce et intense et irrégulier de la densité sauf pour les zones nécrotiques qui forment des zones de distribution le plus souvent irrégulière,

– la présence de calcifications intratumorales (25 % des cancers du rein) et l'envahissement de la veine rénale et de la veine cave inférieure sont des éléments très en faveur d'un cancer du rein,





Fig. 158-2. Scanner abdomino-pelvien retrouvant une masse rénale droite prenant le contraste avec des plages nécrotiques (adénocarcinome à cellules claires à l'histologie).

- en cas de petite taille, le diagnostic est plus difficile car la lésion est plus homogène sans plage de nécrose. La fréquence des cancers du rein reste élevée (80 %). Ces lésions doivent donc être considérées comme hautement suspectes d'un cancer du rein imposant soit une chirurgie d'exérèse, soit une biopsie percutanée quand ce geste est réalisable,
- la TDM abdomino-pelvienne recherche également : rne extension locorégionale (capsule et graisse périrénale, atteinte des organes adjacents, rein controlatéral), une extension veineuse dans les veines rénales ou la veine cave inférieure, une extension ganglionnaire, une extension métastatique : foie.

– Il existe des variations à l'imagerie.

■ **Cancers rénaux solides hypovasculaires** qui sont souvent des carcinomes papillaires ou tubulo-papillaires ne se rehaussant pas (ou très peu) après injection de produit de contraste (*fig. 158-3*).



Fig. 158-3. Carcinome papillaire rénal.

- **Cancers du rein multiples et bilatéraux** :
  - la découverte de lésions tumorales bilatérales et multiples suggèrent une forme familiale de cancer du rein ;
  - il faut rechercher des kystes rénaux, pancréatiques, médullaires (maladie de Von Hippel-Lindau).
- **Les cancers du rein infiltrant** :
  - ils forment à l'imagerie une lésion infiltrante unilatérale, mal limitée envahissant une partie du sinus ;
  - le diagnostic peut être difficile entre un cancer du rein, une métastase ou une tumeur urothéliale à point de départ caliciel infiltrant le parenchyme ;
  - en faveur d'un cancer du rein :
    - envahissement de la veine rénale,
    - extension locorégionale ;
  - en faveur d'une métastase :
    - notion de tumeur primitive,
    - localisations extrarénales,
    - lésions multiples ;
  - en faveur d'une tumeur urothéliale infiltrante :
    - lacunes dans la voie excrétrice,
    - hypovascularisation,
    - une cytologie urinaire positive.
- **Les carcinomes rénaux kystiques** :
  - une masse rénale est dite kystique si elle comporte une composante liquidienne prédominante ;
  - en échographie, un cancer du rein kystique est anéchogène avec un renforcement acoustique postérieur ;
  - au scanner la densité est voisine de 0 UH (*fig. 158-4*) ;
  - en IRM, la masse est en hyposignal par rapport au parenchyme en T1 et en hypersignal en T2 ;
  - les kystes suspects de malignité apparaissent comme des kystes avec une paroi épaisse et très irrégulière avec des végétations ou des nodules muraux ;
  - les cloisons sont nombreuses, épaisses et irrégulières se rehaussant de façon intense et précoce après injection de produit de contraste.
- Il existe une classification (classification de Bosniak) des kystes rénaux visant à guider la stratégie diagnostique et thérapeutique.

Signes radiologiques en faveur de la malignité d'un kyste rénal

- Calcifications centrales, épaisses ou irrégulières.
- Des septa épais (> 2 mm), irréguliers et nodulaires.
- Une paroi épaisse (> 2 mm) et irrégulière.
- Un rehaussement après injection de produit de contraste.



Classification de Bosniak des kystes rénaux (recommandations 2007 de l'AFU)

Type	Anomalies au scanner	Conduite à tenir
Type 1 : kyste simple	Densité hydrique (-10 -20 UH) Homogène Limite régulière sans paroi visible Pas de rehaussement	Aucun suivi car tumeur bénigne
Type 2 : kyste atypique	Cloisons fines Fines calcifications pariétales Kyste hyperdense (> 50 UH) Pas de rehaussement (< 10 UH)	Pas de surveillance
Type 3 : kyste suspect	Cloisons nombreuses et/ou épaisses Parois épaisses Limites irrégulières Calcifications épaisses et/ou irrégulières Contenu dense (> 20 UH) Rehaussement de la paroi ou des cloisons	Exérèse chirurgicale
Type 4 : cancer à forme kystique	Parois épaisses et irrégulières Végétations ou nodules Rehaussement de la paroi ou des végétations (> 50 UH)	Néphrectomie partielle ou élargie

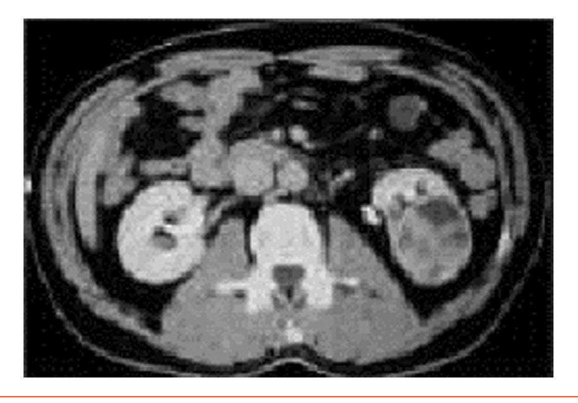


Fig. 158-4. Kyste du rein gauche hautement suspect (Bosniak IV) avec calcification, septa et paroi épaisse prenant le contraste.

- **Diagnostic différentiel** :
  – une cicatrice stellaire centrale de densité différente du reste de la tumeur fait évoquer un oncocytome (tumeur bénigne) (*fig. 158-5*) ;
  – une image solide qui contient de la graisse correspond à un angiomyolipome (*fig. 158-6*) ;
  – le développement central d'une tumeur fait suspecter une origine urothéliale.
- IRM rénale : elle est indiquée essentiellement :
  – en cas de contre-indication à la réalisation du TDM abdomino-pelvienne ;
  – en cas de cancer rénal solide de petite taille et hypovasculaire pour détecter la prise de contraste faible et retardée d'un carcinome papillaire ;
  – en cas les tumeurs kystiques suspectes de cancer du rein ;



Fig. 158-5. Scanner évoquant un oncocytome devant l'image stellaire centrale au sein de la tumeur rénale.



Fig. 158-6. Angiomyolipome du rein droit.



Fig. 158-7. Lésion rénale solide à l'IRM.
Source : *Guide d'imagerie abdominopelvienne*, par L. Arrivé et J.-M. Tubiana. Masson, Paris, 2004.

– en cas d'envahissement veineux ;

– les adénocarcinomes sont à l'origine d'un hyposignal en T1 et d'un hypersignal discret en T2.

- Examens complémentaires radiologiques pour le bilan d'extension :

  – TDM thoracique : systématique, elle permet de rechercher des adénopathies médiastinales et/ou des métastases pulmonaires ;

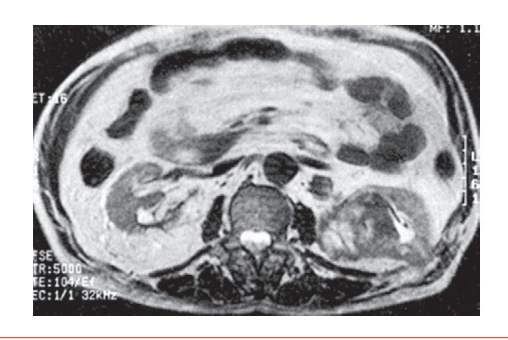


Fig. 158-8. Adénocarcinome du rein gauche en hypersignal T2.
Source : *IRM*, par D. Doyon *et al.* Masson, Paris, 2004.

– TDM cérébrale : à demander en cas de maladie métastatique (métastases ganglionnaires, pulmonaires ou hépatiques) ou en cas de signes neurologiques d'appel;
– scintigraphie osseuse : à demander en cas de maladie métastatique (métastases ganglionnaires, pulmonaires ou hépatiques) ou en cas de signes neurologiques d'appel;
– la tomographie par émission de positrons (TEP) au fluorodéoxyglucose (FDG).

 **CONSENSUS**

Recommandations de l'AFU 2007

La TEP-FD6 n'a pas d'indication actuellement dans la caractérisation de la tumeur rénale ou dans le bilan d'extension.
Elle peut être indiquée pour la recherche de récidives locales ou à distance en cas de symptômes avec un bilan radiologique normal.

■ Une échographie cardiaque est réalisée en cas de thrombose de la veine cave inférieure pour évaluer le retentissement cardiaque.

■ **Les examens biologiques** consistent en :
– une NFS, réticulocytes : recherche d'une anémie (30 %), d'une polyglobulie par sécrétion d'érythropoïétine, d'une lymphopénie ITEM 297;
– un bilan hépatique : ASAT, ALAT, γGT, PAL, bilirubine totale et libre : recherche d'un cholestase et cytolyse évoquant des métastases hépatiques;
– un bilan rénal : créatinémie, clairance de la créatinémie, urée : recherche d'une insuffisance rénale;
– un ionogramme, calcémie (recherche d'une hypercalcémie paranéoplasique) ITEM 319;
– une albuminémie, préalbuminémie : recherche d'une dénutrition;
– une CRP : recherche d'un syndrome inflammatoire.

■ **Examens complémentaires en cas de cancer du rein** :
– uroscanner;
– scanner thoracique;

– NFS + ionogramme + bilan hépatique + calcémie;
– si nécessaire :
  • scanner cérébral,
  • scintigraphie osseuse,
  • IRM de la veine rénale et de la veine cave inférieure.

■ **Diagnostic histologique** :

– le diagnostic de certitude est porté par l'examen histologique d'une biopsie rénale ou d'une pièce de néphrectomie;

– en cas de tumeur solide typique accessible à un traitement mini-invasif (radiofréquence, cryoablation) : on réalise une biopsie pour confirmer le diagnostic de malignité (20 % de tumeurs bénignes en cas de tumeur < 4 cm);

– en cas de tumeur solide > 4 cm : la probabilité de tumeur bénigne est très faible. On réalise donc une néphrectomie partielle (si techniquement possible) ou élargie : le diagnostic histologique sera réalisé sur la pièce opératoire.

Classification TNM des cancers du rein

■ **T (tumeur)** :
– Tx : non déterminée non évaluable;
– T0 : pas de tumeur primitive;
– T1 : limitée au rein et 7 cm envahissement de la sous-muqueuse :
  • T1a < 4 cm,
  • T1b > 4 et ≤ 7 cm;
– T2 limitée au rein et ≤ 7 cm;
– T3 :
  • T3a envahissement de la graisse périrénale et/ou de la surrénale,
  • T3b envahissement de la veine rénale et/ou de la veine cave sous-diaphragmatique,
  • T3c envahissement de la veine cave supérieure;
– T4 : franchissement du fascia de Gerota.

■ **N (adénopathies régionales)** :
– Nx : non déterminé;
– N0 : pas de métastase ganglionnaire;
– N1 : métastase au niveau d'un ganglion unique;
– N2 : métastases au niveau de plusieurs ganglions.

■ **M (métastases à distance)** :
– Mx non déterminé;
– M0 pas de métastase;
– M1 métastase(s) à distance.

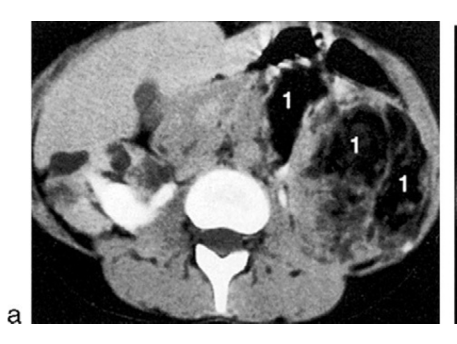


Indication d'une biopsie d'une tumeur rénale (recommandations de l'AFU 2007)

- La biopsie percutanée d'une tumeur du rein est **recommandée** :
  - pour les masses rénales découvertes dans un contexte de cancer extrarénal connu (métastases, lymphomes);
  - pour les suspicions de cancer rénal non extirpable;
  - pour les masses rénales chez les patients à haut risque;
  - pour les masses rénales justifiant d'un traitement mini-invasif (radiofréquence, cryoablation).
- Elle **n'est pas indiquée** dans les cas où l'imagerie porte le diagnostic d'angiomyolipome (risque hémorragique), de carcinome urothélial (risque de dissémination) ou de tumeurs kystiques.
- Elle est **optionnelle** pour les équipes où la prise en charge d'une tumeur du rein est reliée à la connaissance de son type histologique et de son grade.

V. DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL

- **Tumeurs solides bénignes** :
  - angiomyolipome :
    - il s'agit d'une tumeur bénigne constituée de tissu graisseux unique ou multiple parfois volumineuse,
    - on la rencontre soit de façon sporadique, soit dans le cadre de la sclérose tubéreuse de Bourneville,
    - on la distingue à l'imagerie par la densité graisseuse sur le scanner,
    - à l'IRM, il existe un hypersignal sur les séquences pondérées en T1 (*fig. 158-9*);
  - oncocytome :
    - il s'agit d'une tumeur bénigne,
    - elle est reconnue sur le scanner par l'existence d'une cicatrice stellaire centrale hypodense et une distribution en rayon de roue des vaisseaux;
  - adénome rénal.
- **Tumeurs kystiques bénignes** : le kyste rénal :
  - c'est une tumeur liquidienne asymptomatique;



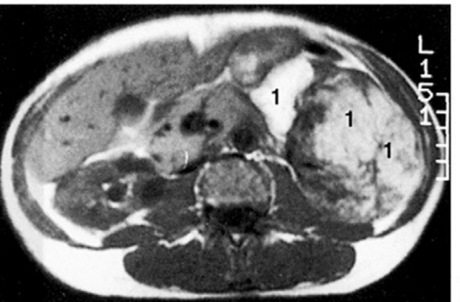


Fig. 158-9. Angiomyolipome rénal.
Source : *IRM*, par D. Doyon *et al.* Masson, Paris, 2004.

– elle est reconnue sur l'échographie rénale par son aspect anéchogène homogène avec des parois fines sans cloison et sans calcification ;
– le scanner montre le même aspect avec l'absence de prise de contraste.

■ **Métastases d'autres tumeurs solides** : les tumeurs solides les plus fréquentes sont :
– cancer du poumon ;
– cancer du sein ;
– lymphome ;
– tumeur urothéliale infiltrante.

VI. TRAITEMENT ITEM 141

Objectifs de la prise en charge

■ Établir le diagnostic et le type histologique du cancer.

■ Annoncer le diagnostic conformément aux préconisations du dispositif d'annonce.

■ Déterminer le stade de la maladie pour guider la prise en charge et le choix de la stratégie thérapeutique.

■ Rechercher les comorbidités et les contre-indications aux traitements.

■ apporter l'information nécessaire afin que le patient participe à sa prise en charge.

■ Conduire le traitement le plus adapté.

■ Prendre en charge les complications liées à la maladie ou aux traitements.

■ Préserver la qualité de vie et proposer un soutien au patient et à son entourage.

■ Accompagner le patient dans l'acquisition et le maintien des compétences dont il a besoin pour participer à sa prise en charge et gérer au mieux sa maladie.



■ *En cas de cancer localisé* (*fig. 158-10*) :
– l'objectif est la guérison ;
– tumeur rénale < 4 cm, de nature solide et prenant le contraste :
  • suspecte de cancer rénal : 60 % sont des cancers du rein d'évolution lente, 20 % sont des cancers du rein agressifs mais 20 % sont des tumeurs bénignes,
  • on réalise une biopsie rénale pour confirmer la nature maligne de la tumeur ;

■ En cas de tumeur maligne < 4 cm : quatre options sont possibles en particulier chez les patients âgés ou à haut risque anesthésique et/ou chirurgical.

■ L'objectif : assurer un bon contrôle tumoral tout en préservant au maximum la fonction rénale :
– néphrectomie totale :
  • avantage : elle assure un bon contrôle tumoral,

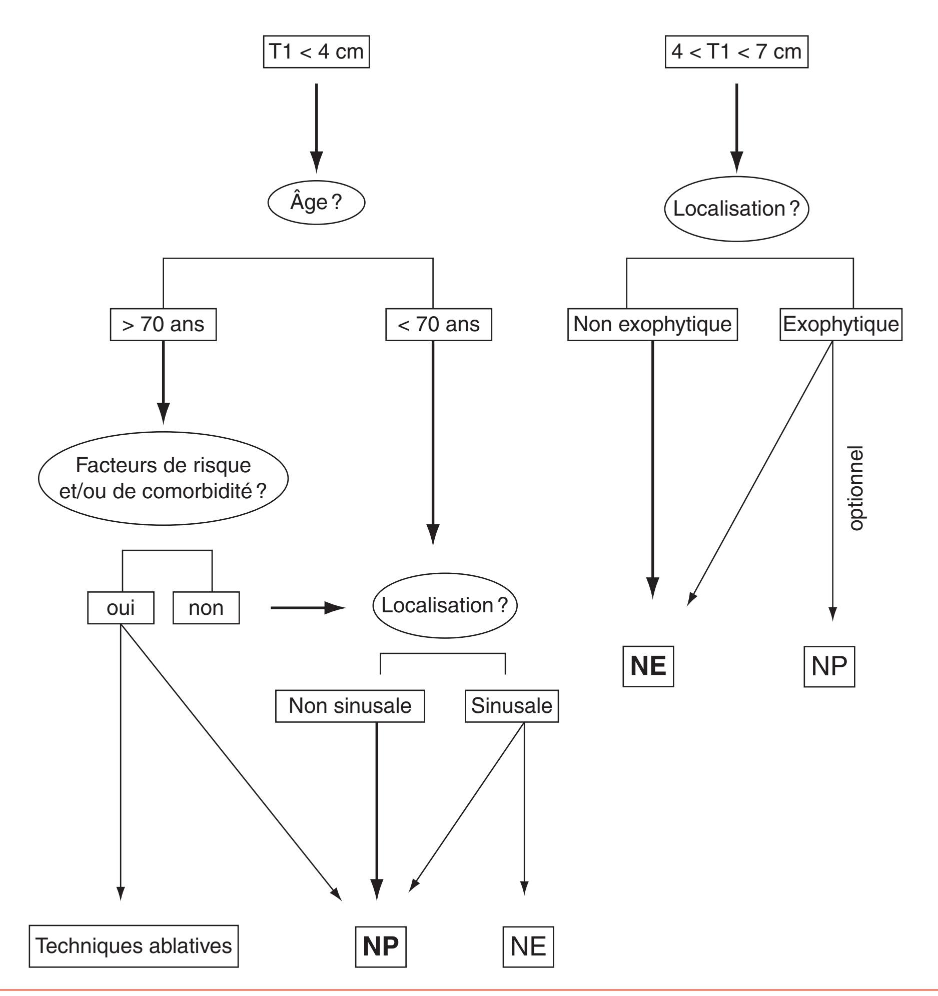


Fig. 158-10. Traitement des cancers du rein < 7 cm (recommandations 2007 de l'AFU).
NE, néphrectomie élargie ; NP, nphrectomie partielle.

- inconvénient : risque d'insuffisance rénale plus important que la néphrectomie partielle même en l'absence d'insuffisance rénale préexistante et d'un rein controlatéral sain ; risque de morbidité cardiovasculaire ;

– néphrectomie partielle :
  - avantage : résultats oncologiques similaires à la néphrectomie totale, préservation de la fonction rénale,
  - inconvénient : risque d'hémorragie postopératoire ou de fistule urinaire ;

– ablation thermique :
  - soit par radiofréquence,
  - soit par cryothérapie,
  - par voie percutanée ou laparoscopique,
  - avantages : techniques peu invasives, possibilité de répéter le geste,
  - inconvénients : taux de rechute locale plus important, suivi oncologique à long terme inconnu, chirurgie de sauvetage plus difficile (fibrose), absence de facteurs prédictifs de réussite, difficulté pour traiter les tumeurs > 3,5 cm ;

– surveillance active
  - avantage : éviter la morbidité associée à la chirurgie,
  - inconvénient : suivi oncologique à long terme inconnu, nécessité absolue de l'adhésion du patient pour assurer un suivi très strict.

Indications du traitement conservateur

- indications impératives :
  - tumeur rénale bilatérale,
  - tumeur sur rein unique ;
- indications relatives :
  - insuffisance rénale,
  - facteurs pouvant altérer la fonction rénale (HTA, diabète, calculs, reflux…) ;
- indication élective : tumeur < 4 cm (taille et localisation).

- En cas de tumeur entre 4 cm et 7 cm : le même raisonnement doit être appliqué (recherche d'une préservation de la fonction rénale) si la localisation de la tumeur permet d'envisager une technique préservatrice.
- En cas de tumeur > 7 cm ou localement avancée :
  - chirurgie d'exérèse maximaliste par néphrectomie radicale ;
  - pas de traitement médical adjuvant recommandé actuellement ;
  - les traitements anti-angiogéniques sont actuellement évalués pour cette indication.
- **En cas de cancer métastatique** :
  - l'objectif est de prolonger la survie et de soulager les symptômes ;
  - traitement local :
    - néphrectomie radicale le plus souvent recommandée car ce geste augmente la survie globale des patients opérés même en situation métastatique,
    - la néphrectomie radicale est proposée essentiellement en cas de bon état général, d'absence de comorbidités majeures, l'absence de métastases hépatiques ou cérébrales et si au moins 75 % de la tumeur peuvent être réséqués,
    - cette recommandation sera peut-être remise en cause avec les traitements anti-angiogéniques ;
  - traitement d'une métastase unique :
    - toujours discuter une chirurgie d'exérèse de la métastase,
    - surtout en cas de bon état général, de métastase unique, asynchrone, avec un délai d'apparition > 12 mois, avec possibilité de résection complète,
    - pour les métastases osseuses : améliore la survie, le pronostic fonctionnel et les douleurs, est indiquée en cas de localisation unique avec risque fracturaire, précédée parfois d'embolisation et suivie d'une irradiation ;
  - traitement médical de la maladie métastatique
    - en cas de maladie métastatique sans indication chirurgicale,
    - les traitements cytotoxiques conventionnels sont inefficaces,
    - le taux de réponse est < 5 % en monothérapie et de 10 à 15 % en cas d'association,
    - le cancer du rein est considéré comme chimiorésistant et radiorésistant,
    - l'immunothérapie est encore parfois utilisée (IL-2, interféron),
    - les anti-angiogèniques bloquent la néo-angiogenèse tumorale. Le cancer du rein est un cancer très angiogénique. Trois agents anti-angiogéniques ont

monté leur efficacité dans le cancer du rein : le sunitinib (*Sutent*) ; le sorafenib (*Nexavar*) et le bevacizumab (*Avastin*),

- les inhibiteurs de mTOR : inhibent une protéine (mTOR) qui appartient à la voie oncogénique PI3K-AKT dont l'activation contribue à la prolifération des cellules tumorales du cancer du rein. Le temsirolimus (*Torisel*) et le RAD 001(*Affinitor*) sont utilisés en situation métastatique.

VII. PRONOSTIC

■ ***En cas de maladie métastatique*** :

– 10 à 40 % des patients sont d'emblée métastatiques au diagnostic tandis que 10 à 30 % des cancers localisés deviennent métastatiques au cours de l'évolution ;

– le sous-type le plus fréquemment responsable de métastases est le carcinome à cellules claires ;

– le pronostic en cas de maladie métastatique est basé sur la classification de Motzer (*tableau 158-II*) ; **0**

– une autre classification, française, est utilisée et distingue trois groupes pronostiques :

- bon pronostic : PS = 0 et un seul site métastatique,
- mauvais pronostic : PS > 1 et/ou présence simultanée de métastases hépatiques et extrahépatiques avec un intervalle entre le diagnostic et traitement < 1 an,
- pronostic intermédiaire : tous les autres cas.

Tableau 158-II. Facteurs pronostiques des tumeurs du rein

Facteurs pronostiques	Bon pronostic	Pronostic intermédiaire	Mauvais pronostic
Indice de Karnofsky Intervalle diagnostique CCR et traitement systémique (mauvais si > 1 an) Hémoglobine (mauvais si < Nle) LDH (mauvais si > 1,5N) Calcémie corrigée (mauvais si > Nle)	**0 facteur**	**1–2 facteurs**	**> 2 facteurs**
Médiane de survie	**30 mois**	**14 mois**	**5 mois**

■ **En cas de maladie localisée** : les facteurs de mauvais pronostic reconnus sont :

– les facteurs anatomiques :

- la taille tumorale > 7 cm,
- l'envahissement veineux,
- le franchissement de la capsule rénale,
- l'envahissement des surrénales ;

– les facteurs histologiques :

- le grade de Furhman,
- un composant sarcomatoïde

Fiche **Dernier tour**

Tumeurs du rein

Épidemiologie

■ Le cancer du rein est une **tumeur rare** représentant 3 % de l'ensemble des cancers chez l'adulte.
■ Il existe **une augmentation de l'incidence** du cancer du rein principalement en raison avec un nombre plus important de **découvertes fortuites**.
■ **La mortalité diminue** : la survie à 5 ans est de 70 % tous stades confondus.
■ **Les facteurs de risque principaux** sont : tabagisme O, obésité, hypertension artérielle, insuffisance rénale chez les patients dialysés et les syndromes héréditaires (maladie de Von Hippel-Lindau O, sclérose tubéreuse de Bourneville, carcinome papillaire rénal héréditaire, léiomyomatose cutanée familiale, syndrome de Birt-Hogg Dube).

Anatomopathologie

■ Le carcinome à cellules claires est la forme la plus fréquente (70 %) O, caractérisé par une inactivation du gène *VHL* O, le carcinome papillaire (10 à 15 %) et le carcinome chromophobe (3–5 %).
■ Le grade histologique le plus fréquemment utilisé est le grade nucléaire de Fuhrmann variant de 1 (faible grade) à 4 (haut grade) O.
■ Les facteurs pronostiques des tumeurs rénales sont : le stade, le grade, le type histologique, l'infiltration vasculaire, l'existence d'une composante sarcomatoïde, l'atteinte ganglionnaire et les métastases.
■ Le cancer du rein dans sa forme typique est hautement angiogénique et résulte d'une vascularisation anarchique stimulée par des facteurs angiogéniques tels que le VEGF.

Pronostic

■ Le pronostic en cas de maladie métastatique est basé sur la classification de Motzer.
■ La survie à 5 ans est de 70 % tous stades confondus : 90 % en cas de stade localisé et 10 % en cas de métastase.

Facteurs pronostiques	Bon pronostic	Pronostic intermédiaire	Mauvais pronostic
Indice de Karnofsky Intervalle diagnostique CCR et traitement systémique (mauvais si > 1 an) Hémoglobine (mauvais si < Nle) LDH (mauvais si > 1,5N) Calcémie corrigée (mauvais si > Nle)	0 facteur	1–2 facteurs	> 2 facteurs
Médiane de survie	30 mois	14 mois	5 mois

Signes cliniques

■ Présentation clinique : découverte fortuite sur un examen radiologique, signes généraux, symptômes urologiques révélateurs (hématurie, douleur abdominale, masse abdominale ou des fosses lombaires), métastase révélatrice.
■ Examens complémentaires pour le diagnostic :
– **échographie rénale couplée à un Doppler couleur** des veines rénales et de la veine cave inférieure O : une masse **solide**, **tissulaire**, **hétérogène** à prédominance hypoéchogène, d'échogenicité différente de celle du parenchyme sain, **hypervascularisée** sans renforcement postérieure :

Fiche Dernier tour

  • les kystes rénaux bénins sont trans-sonores, à parois régulières et contenu homogène, avec renforcement postérieur,
  • **toute tumeur solide à l'échographie est à considérer comme maligne sauf si elle contient un contenu graisseux (en faveur d'un angiomyolipome)** 0;
- TDM abdomino-pelvienne avec injection de produit de contraste 0 :
  • c'est l'examen de référence pour la détection, la caractérisation et le bilan d'extension des tumeurs rénales. Le cancer du rein apparaît comme une masse **tissulaire** mal limitée, encapsulée, **hétérogène** avec une zone tissulaire **hypervasculaire** et une zone nécrotique avasculaire,
  • après injection de produit de contraste, on observe un **rehaussement** précoce et intense et irrégulier de la densité : la présence de calcifications intratumorales (25 % des cancers du rein) et l'envahissement de la veine rénale et de la veine cave inférieure sont des éléments très en faveur d'un cancer du rein ;
- **IRM rénale** : elle est indiquée essentiellement en cas de contre-indication à la réalisation du TDM abdomino-pelvienne ;
- examens complémentaires radiologiques pour le bilan d'extension.

■ **Examens complémentaires en cas de cancer du rein** :
- uroscanner ;
- scanner thoracique ;
- NFS + ionogramme + bilan hépatique + calcémie ;
- si nécessaire :
  • scanner cérébral,
  • scintigraphie osseuse,
  • IRM de la veine rénale et de la veine cave inférieure.

■ **Prise en charge d'une tumeur rénale solide** : *fig. 158-11*.

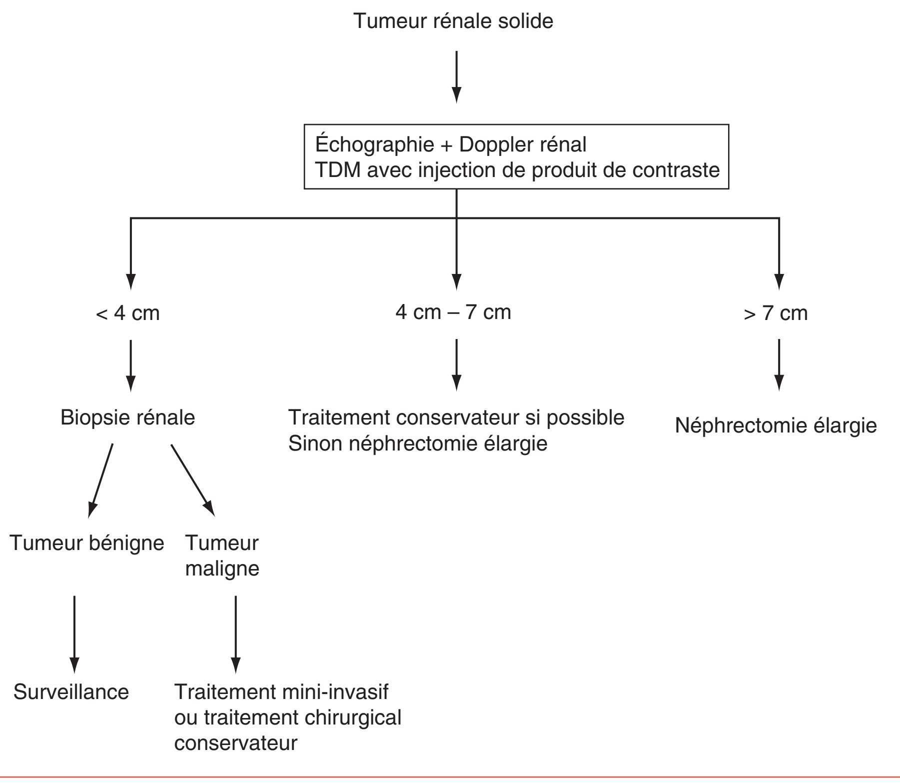


Fig. 158-11. Prise en charge.

This page intentionally left blank

ITEM 159

Tumeurs du sein

	Tour 1	Tour 2	Tour 3	Dernier tour
Date				

OBJECTIFS

- Diagnostiquer une tumeur du sein.
- Argumenter l'attitude thérapeutique et planifier le suivi du traitement.

LIENS TRANSVERSAUX

ITEM 138 Cancer : épidémiologie, cancérogenèse, développement tumoral, classification.

ITEM 139 Facteurs de risque, prévention et dépistage des cancers.

ITEM 140 Diagnostic des cancers : signes d'appel et investigations paracliniques ; stadification ; pronostic.

ITEM 141 Traitement des cancers : chirurgie, radiothérapie, chimiothérapie, hormonothérapie. La décision thérapeutique multidisciplinaire et l'information du malade.

Sujets tombés au concours de l'Internat et aux ECN : 1996, 1998, 2004, 2008



- 1996, zone Sud : Une femme de 55 ans, sans antécédent pathologique particulier, présente un cancer du quadrant inféro-interne du sein gauche, confirmé histologiquement, classé T2N1M0. Le traitement consiste dans un premier temps en une tumorectomie, un curage axillaire. Sur le plan histopathologique, il s'agit d'un adénocarcinome galactophorique invasif de grade histopronostique III avec des embolies vasculaires. La recherche de récepteurs d'œstradiol est positive, celle de récepteurs de progestérone négative. Sur les 18 ganglions prélevés, 3 sont positifs, l'un d'eux avec une rupture capsulaire. Le traitement est complété par une radiothérapie, une chimiothérapie associant épirubicine, cyclophosphamide, fluorouracile et une hormonothérapie par tamoxifène prévue pour une durée de 3 ans.
  1) Quels sont les facteurs histopathologiques de mauvais pronostic ?
  2) Quels doivent être les champs d'irradiation ?
  3) Quels sont les effets secondaires possibles du protocole de chimiothérapie ?
  4) Quels sont les effets bénéfiques possibles de l'hormonothérapie ?
  5) Comment se fera la surveillance de la patiente ?
- 1998, zone Nord : Une femme de 40 ans, non ménopausée, présente une tuméfaction du sein gauche depuis plusieurs mois. Dans ses antécédents, on note que sa tante maternelle et sa grand-mère ont eu un cancer du sein. Elle a eu deux enfants qu'elle n'a jamais allaités. Elle n'a jamais suivi de contraception orale. Premières règles à l'âge de 9 ans et demi. À l'examen clinique cette tuméfaction mesure 4 cm de diamètre, n'adhère ni à la peau ni au plan profond. La palpation des aires ganglionnaires trouve deux ganglions axillaires gauches, mobiles, non inflammatoires, indolores, suspects. Le bilan paraclinique d'extension est négatif. Une drill-biopsie confirme qu'il s'agit d'un adénocarcinome.
  1) En quoi consiste le bilan d'extension ?
  2) Quels sont les facteurs de risque de cancer de sein retrouvés dans cette observation ?
  3) Proposeriez-vous un traitement chirurgical premier ? Si oui, lequel ?
  4) L'analyse de la pièce opératoire dans le cas où vous avez décidé de l'opérer montre qu'il s'agit d'un adénocarcinome de grade III de Scarff et Bloom, qu'il existe 4 ganglions envahis sur 15, que les récepteurs

hormonaux sont négatifs, que le mamelon et la peau ne sont pas envahis et que la tumeur est associée à un fibro-adénome. Quels sont les facteurs de mauvais pronostic ?
5) En fonction des données mentionnées à la question 4, quel(s) traitement(s) complémentaire(s) proposeriez-vous ?

• 2004, dossier 3 : Femme de 48 ans consultant pour des bouffées de chaleur et des sueurs nocturnes depuis 6 mois. Elle n'a pas eu ses règles depuis 13 mois, après deux années de cycles irréguliers. Il s'agit d'une femme désireuse d'informations. Elle est inquiète du risque de cancer et en particulier du cancer du sein. Sa tante maternelle termine une chimiothérapie pour traiter cette maladie; elle se demande pourquoi elle n'a pas été invitée à participer au dépistage du cancer du sein qui vient d'être récemment mis en œuvre dans le département. Elle s'interroge sur l'opportunité d'un traitement substitutif hormonal de ménopause. Les antécédents sont : père, fumeur, décédé d'un infarctus du myocarde à 68 ans, mère en bonne santé, grand-mère paternelle et un oncle paternel atteint d'un diabète de type II, tabagisme : 15 paquets-année (10 cigarettes par jour depuis l'âge de 18 ans). L'examen clinique est normal; elle pèse 75 kg pour une taille de 1,62 m. La tension artérielle est à 136/78 mm Hg.
1) Quels sont les arguments cliniques en faveur du diagnostic de ménopause chez cette femme ? Quelle réponse apporter à son inquiétude du risque de grossesse ?
2) Est-il nécessaire ou utile de réaliser des tests ou examens complémentaires pour confirmer la ménopause ? Justifier votre réponse.
3) Convient-il de prescrire une ostéodensitométrie à cette patiente ? Justifiez votre réponse.
4) Expliquez à cette patiente ce qu'est une campagne de dépistage organisée du cancer du sein dans une population et ce qu'est un dépistage spontané individuel.
5) Compte tenu des critères justifiant un dépistage organisé dans une population, quels sont ceux qui s'appliquent à une campagne de dépistage du cancer du sein, en France, chez les femmes de 50 à 74 ans ?

• 2008 : dossier 5 : Une femme de 76 ans adressée aux urgences en raison d'un syndrome fébrile avec antécédents de phlébite surale droite avec embolie pulmonaire et d'adénocarcinome mammaire droit traité par mastectomie partielle et radiothérapie complémentaire. Son traitement habituel : tamoxifène (*Nolvadex*) : 1 cp/j. La jambe droite est érythémateuse, chaude, douloureuse jusqu'au genou avec une traînée érythémateuse à la face interne de la cuisse droite avec une adénopathie inguinale droite et une fissure entre les 4e et 5e orteils des deux côtés. Elle signale aussi depuis 3 mois une douleur lombaire gauche irradiant à la face postérieure de la cuisse et du mollet gauche jusqu'au talon avec abolition du réflexe achilléen gauche.
1) Quel est votre diagnostic concernant les lésions cutanées ? Sur quels arguments ?
2) Quel traitement instaurez-vous pour ces lésions ?
3) Quel est l'agent infectieux le plus probablement responsable de l'atteinte de la jambe ?
4) Quel diagnostic pouvez-vous évoquer pour la douleur du membre inférieur gauche et sur quels arguments ?
5) Quels éléments allez-vous chercher à l'interrogatoire et à l'examen physique pour préciser l'origine de cette douleur ?
6) Étant donné ses antécédents et l'épisode actuel, quelles explorations allez-vous demander pour confirmer le diagnostic étiologique de cette douleur et que recherchez-vous ?
7) Le traitement adjuvant du cancer du sein vous paraît-il parfaitement compatible avec les antécédents de la patiente ? Argumentez votre réponse.

CONSENSUS 

- Recommandations européennes. www.esmo.org
- Standards, Options et Recommandations :
  - Cancer canalaire *in situ* du sein : http://www.sor-cancer.fr/index.php?tg=fileman&idx=get&inl=1&id=2&gr=Y&path=Sein%2Fcancer+du+sein+in+situ&file=APC_SEI_Sein-in-situ_plq.pdf
  - Cancer du sein infiltrant non métastatique (Saint-Paul-de-Vence, 2007) : http://www.sor-cancer.fr/index.php?tg=fileman&idx=get&inl=1&id=2&gr=Y&path=Sein%2Fcancer+du+sein+infiltrant&file=texte-integralstpaul2007.pdf
- Cancer du sein *in situ*. Recommandation de l'INCA, décembre 2009. http://www.e-cancer.fr/component/docman/doc_download/3925-cancer-du-sein-in-situ-plaquette

• Chirurgie prophylactique dans les cancers avec prédisposition génétique. Recommandation de l'INCA, août 2009. http://www.e-cancer.fr/component/docman/doc_download/5529-chirurgie-prophylactique-sein
• Indications de la radiothérapie : cancer du sein. Recommandation de l'INCA, novembre 2008. http://www.e-cancer.fr/component/docman/doc_download/4856-indications-radiotherapie-sein
• ALD n° 30. Cancer du sein. HAS, INCA, janvier 2010. http : //www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-02/ald_30_gm_ksein_vd.pdf

POUR COMPRENDRE...

- Le sein est une glande d'origine ectodermique formée d'unités ductulo-lobulaires (constituées à la fois de canaux et de lobules) au sein d'un stroma adipeux.
- Le cancer du sein est au 1er rang des décès par cancer chez la femme.
- La forme la plus fréquente du cancer du sein est l'adénocarcinome.
- C'est un cancer dépendant des œstrogènes.
- Il est fréquemment découvert sur une mammographie de dépistage ou lors de la palpation d'une tuméfaction mammaire.
- Les deux examens complémentaires essentiels sont la mammographie et l'échographie mammaire.
- Seul un examen anatomopathologique obtenu par ponction cytologique ou biopsie mammaire permet d'affirmer le diagnostic.
- Le traitement est multimodal et dépend des facteurs pronostiques.
- Il existe un dépistage proposé aux femmes : mammographie tous les deux ans de 50 à 74 ans remboursée par la Sécurité sociale.
- C'est un cancer de bon pronostic.

I. ÉPIDÉMIOLOGIE ITEM 138

- 50 000 nouveaux cas estimés en 2008 en France, 2e rang de tous les cancers pris dans leur globalité.
- Un tiers de l'ensemble des nouveaux cas de cancers chez la femme, 1er en termes d'incidence chez la femme.
- Le taux d'incidence standardisé est de 100 cas/100 000.
- L'âge médian de survenue est 61 ans (rare avant 40 ans).
- L'incidence du cancer du sein augmente de façon importante et constante depuis 25 ans.
- Le cancer du sein est au 1er rang des décès par cancer chez la femme (18,9 %).
- La mortalité amorce une décroissance depuis 2000.
- Le taux de mortalité standardisé de 17,7/100 000 avec 11 201 décès en France en 2005.
- La survie à 5 ans est de 80 % et à 10 ans de 70 % tous stades confondus.
- Les évolutions inverses de la mortalité et de l'incidence du cancer du sein peuvent s'expliquer en partie par l'amélioration des thérapeutiques et le diagnostic plus précoce lié au développement du dépistage en France.

II. PHYSIOPATHOLOGIE

A. Facteurs de risque

O
- Antécédent personnel ou familial de cancer du sein : le risque relatif est de 2 à 3 s'il existe un antécédent familial au premier degré (mère, sœur, fille).

O
- Notion de cancers héréditaires : 5 % des cancers du sein sont liés à des mutations des gènes BRCA1 et BRCA2, gènes à pénétrance incomplète. **À suspecter devant** :
  - cancer du sein bilatéral ou survenu à un âge jeune ;
  - histoire familiale de cancer du sein ou de l'ovaire dans la même branche parentale ;
  - cas familial de cancer du sein chez un homme ou de cancer de l'ovaire ;
  - type histologique médullaire.

O
- Hyperœstrogénie : le cancer du sein est un cancer œstrogéno-dépendant :
  - endogènes : puberté précoce, cycles anovulatoires, nulliparité, première grossesse tardive (après 35 ans), absence d'allaitement, ménopause tardive ;
  - exogènes : traitement hormonal substitutif de la ménopause et possible rôle minime de la contraception orale.

O
- Les lésions précancéreuses qui sont :
  - l'hyperplasie atypique canalaire ou lobulaire (risque relatif > 4) ;
  - l'hyperplasie sans atypie (risque relatif de 2) ;
  - les adénomes et la mastose sclérokystique ne constituent pas des facteurs de risque de cancer du sein.
- Exposition aux radiations ionisantes.
- Conditions socio-économiques élevées.

B. Histoire naturelle

- Le cancer du sein se développe d'abord *in situ* puis il devient invasif.
- L'extension se fait localement vers la peau et les plans profonds.
- Le carcinome infiltrant peut avoir une extension lymphatique axillaire (30 % des cas au moment du diagnostic), puis sous- et sus-claviculaire.
- L'atteinte de la chaîne mammaire interne (20 %) est présente surtout en cas de tumeur centrale ou interne et lorsqu'il existe un envahissement axillaire.
- Les métastases à distance peuvent survenir dans environ 30 % à 50 % des cas après chirurgie seule de la tumeur primitive.
- Les métastases au moment du diagnostic sont rares (5 % des cas).
- Le risque métastatique persiste de façon prolongée (**plus de 10 ans**).
- Les sites les plus atteints sont, par ordre décroissant :
  - les ganglions ;
  - l'os ;
  - les poumons ;
  - le foie ;
  - la plèvre ;
  - l'encéphale (dont l'atteinte est souvent tardive) ;
  - les méninges.
- Le carcinome lobulaire donne parfois des localisations atypiques (localisation gastrique mimant une linite gastrique) ou fréquentes au niveau du système nerveux central.

III. ANATOMOPATHOLOGIE ITEM 138

- Le sein est une glande d'origine ectodermique formées d'unités ductulo-lobulaires (constituées à la fois de canaux et de lobules) au sein d'un stroma adipeux.
- L'adénocarcinome résulte d'une atteinte diffuse de l'épithelium glandulaire avec passage de l'hyperplasie atypique au carcinome *in situ* puis au carcinome infiltrant lors de la rupture de la membrane basale.
- Il existe deux grands types de cancer du sein :
  - **le cancer *in situ*** : la prolifération épithéliale maligne est dans la lumière soit du canal galactophorique : carcinome intracanalaire (85 % à 90 % des carcinomes *in situ*; soit des acini situés dans les lobules : carcinome intralobulaire (10 % à 15 %). Mais la membrane basale est toujours respectée. Il n'y a pas d'infiltration;
  - **le cancer infiltrant** est un cancer envahissant le tissu mammaire en franchissant la membrane basale.
- **Il existe plusieurs types histologiques** :
  - adénocarcinome canalaire infiltrant (75 %) : c'est le plus fréquent. Les cellules tumorales s'agencent en travées, en massif et en formation glandulaire (*fig. 159-1*); O
  - adénocarcinome lobulaire infiltrant (5–10 %) : les cellules carcinomateuses sont agencées en file indienne, avec un aspect en cible autour des canaux galactophoriques. Les noyaux sont réguliers. Le nombre de mitoses est faible. En immunohistochimie, il existe une perte d'expression de la E-cadhérine;
  - adénocarcinome tubuleux : les cellules carcinomateuses s'agencent uniquement en formations glandulaires. Les noyaux sont réguliers et le nombre de mitoses est faible. C'est un cancer de bon pronostic;
  - carcinome mucineux ou colloïde muqueux;
  - carcinome adénoïde kystique;
  - carcinome apocrine;
  - carcinome médullaire : le stroma est riche en lymphocytes. Il n'existe pas de glandes ou de lésions de carcinome intracanalaire. C'est un cancer de bon pronostic;
  - la maladie de Paget : présence de cellules carcinomateuses au sein du revêtement malpighien du mamelon. Les cellules sont de grande taille, polygonales, au

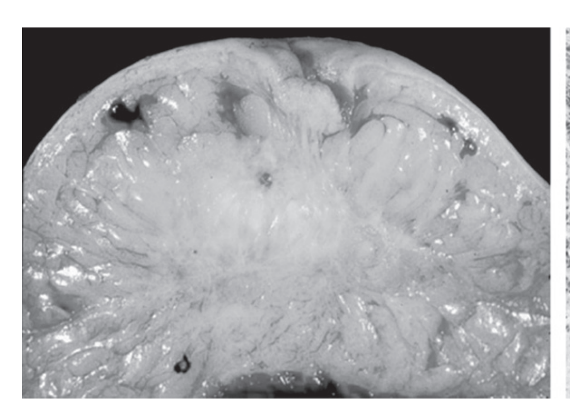
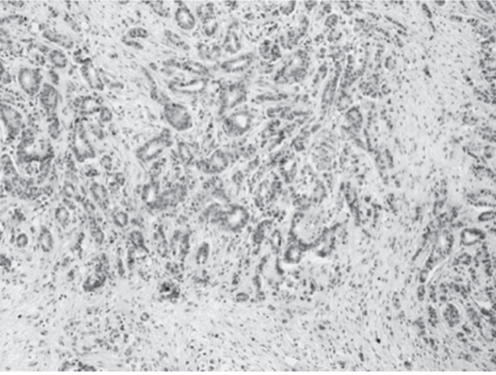



Fig. 159-1. Aspect macroscopique et microscopique d'un adénocarcinome mammaire.
Source : *Pathologie générale*, par le Collège universitaire français des pathologistes, Emile J.-F. *et al.* Collection *Campus illustré*. Elsevier, Paris, 2007.

noyau irrégulier et d'architecture lentigineuse. La maladie de Paget du sein témoigne d'un cancer infiltrant ou d'un carcinome intracanalaire du sein. Il s'agit d'une propagation de cellules carcinomateuses au mamelon.

- Le grading du carcinome infiltrant selon le score de Scarff-Bloom-Richardson :
  - a une valeur pronostique essentielle ;
  - est fondé sur le degré de différenciation de la tumeur, l'anisonucléose et l'activité mitotique, chacun coté de 1 à 3. L'addition de ces cotes aboutit à un total de 3 à 9 classant la tumeur en 3 grades :
    - grade I : total de 3, 4 ou 5,
    - grade II : total de 6 ou 7,
    - grade III : total de 8 ou 9, de mauvais pronostic.

O

- L'examen histologique doit mentionner l'expression ou l'absence des récepteurs hormonaux (*fig. 159-2*) :
  - il a une valeur pronostique et prédictive de réponse au traitement médical (hormonothérapie) ;
  - le seuil de positivité est ≥ 10 %.

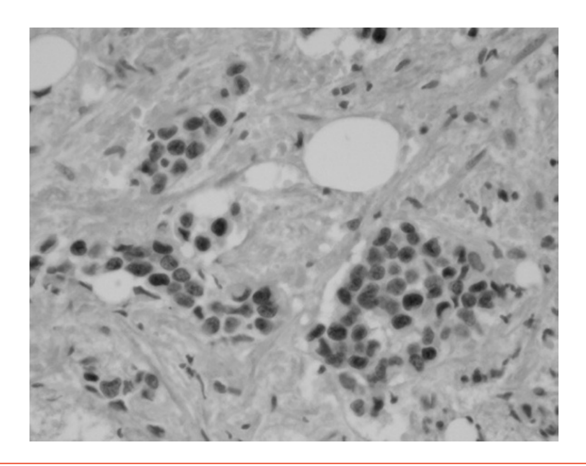


Fig. 159-2. Expression des récepteurs hormonaux d'une tumeur mammaire.
Source : *Pathologie générale*, par le Collège universitaire français des pathologistes, Emile J.-F. *et al.* Collection *Campus illustré*. Elsevier, Paris, 2007.

O

- L'examen histologique doit également mentionner l'expression du récepteur HER2
  - c'est un récepteur membranaire à activité tyrosine kinase impliquée dans l'oncogenèse de certains cancers du sein ;
  - environ 20 % des cancers du sein expriment HER2 ;
  - son expression peut être évaluée par immunohistochimie :
    - score 0 : absence de marquage, ou moins de 10 % de cellules positives,
    - score 1 : marquage membranaire incomplet faible de ≥ 10 % des cellules,
    - score 2 : marquage membranaire complet faible ou modéré de ≥ 10 % des cellules,
    - score 3 : marquage membranaire complet fort de ≥ 60 % des cellules,
    - les scores 0 et 1 sont considérés comme négatifs ; le score 3 est considéré comme positif,
    - le score 2 est incertain et une recherche d'amplification du gène *HER2* doit être recherché par une technique d'hybridation *in situ* (FISH).

- L'examen histologique doit préciser également :
  - la présence de carcinome intracanalaire (localisation, pourcentage par rapport au nodule, le grade nucléaire, la présence de nécrose au sein du carcinome intracanalaire) ;
  - la taille ;
  - la qualité des limites d'exérèse chirurgicale ;
  - les embols carcinomateux.
- L'examen histologique du curage ganglionnaire recherche des métastases ganglionnaires :
  - une micrométastase est définie comme un foyer ≥ 0,2 mm et ≤ 2 mm ;
  - une cellule tumorale isolée ou un amas de cellules ≤ 0,2 mm est de valeur pronostique indéterminée et notée « i » sur le compte rendu.

IV. DIAGNOSTIC ITEM 140

- **Circonstances de découverte** :
  - les deux plus fréquentes circonstances de découverte sont :
    - découverte fortuite lors d'une mammographie de dépistage (tumeur non palpable),
    - palpation d'un nodule du sein le plus souvent ou d'une adénopathie axillaire ;
  - plus rarement :
    - écoulement mamelonnaire, unilatéral, uni-orificiel et sanglant,
    - anomalies du mamelon : maladie de Paget,
    - déformation du sein, attraction ou infiltration cutanée, ulcération,
    - sein inflammatoire.
- **L'examen clinique** est bilatéral et comparatif :
  - interrogatoire : il recherche les facteurs de risque ;
  - inspection : recherche d'une déformation ;
  - la palpation des seins recherche un nodule dur, indolore et irrégulier. Elle doit noter :
    - taille, O
    - localisation dans un des 4 quadrants du sein,
    - distance à l'aréole,
    - mobilité par rapport au plan profond et à la peau,
    - extension à la peau (érythème, œdème cutané, nodule de perméation, ulcération, rétraction) ;
  - l'examen clinique doit également porter sur le mamelon et l'aréole :
    - œdème,
    - déformation,
    - rétraction ;
  - et rechercher des signes inflammatoires : O
    - un érythème,
    - un œdème cutané ou aspect en peau d'orange,
    - une dilatation des trajets veineux superficiels,

   - une augmentation de la chaleur locale,
   - une douleur;

O – la palpation des aires ganglionnaires recherche un ganglion suspect (un ganglion axillaire palpable n'est pas toujours envahi et seule une minorité des ganglions envahis est palpable);
 – le reste de l'examen clinique recherche une hépatomégalie, un épanchement pleural, des douleurs osseuses provoquées ou des signes neurologiques déficitaires.

- **Examens complémentaires** :
  – mammographie (*fig. 159-3*) :
   - elle doit être bilatérale et comparative;
   - elle doit être réalisée dans les 10 premiers jours du cycle, avec 2 incidences pour chaque sein (face, oblique externe);
   - les anomalies sont classées selon la **classification ACR** en fonction du degré de suspicion de la malignité de la lésion de 1 à 5.

- **Une lésion suspecte de cancer du sein à la mammographie a les caractéristiques suivantes** :
  – opacité dense, hétérogène;
  – à contours irréguliers, spiculés d'aspect stellaire;
  – avec des microcalcifications groupées en foyer irrégulier;
  – dont la taille est inférieure à la masse palpée (œdème péritumoral);
  – avec rétraction cutanée et épaississement cutané en regard.
  – mais parfois l'aspect est moins net avec :
   - un foyer de microcalcifications isolé,
   - un aspect de kyste à paroi épaisse,
   - une image homogène bien limité,
   - un aspect normal.

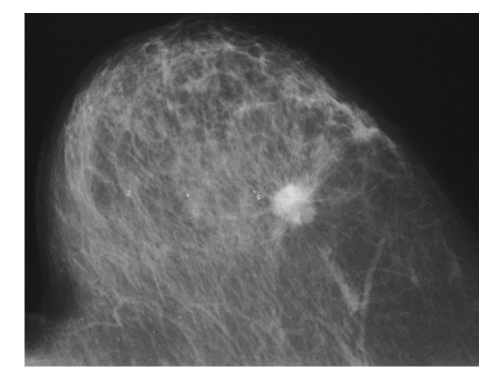


Fig. 159-3. Mammographie retrouvant une opacité suspecte.
Source : *Radiodiagnostic*, par J.-M. Tubiana *et al.* Collection *Abrégés Connaissances et pratique*, Masson, Paris, 2004.

- **L'échographie** mammaire (*fig. 159-4*) :
  – elle retrouve une lésion échogène mais hétérogène ou hypoéchogène;
  – avec un grand axe oblique ou vertical;



Classification ACR (*American College of Radiology*)

- **ACR 1 : mammographie normale**.
- **ACR 2 : il existe des anomalies bénignes ne nécessitant ni surveillance ni examen complémentaire** :
  - opacité ronde avec macrocalcifications (adénofibrome ou kyste) ;
  - ganglion intramammaire ;
  - opacité(s) ronde(s) correspondant à un/des kyste(s) typique(s) en échographie ;
  - image(s) de densité graisseuse ou mixte (lipome, hamartome, galactocèle, kyste huileux) ;
  - cicatrice(s) connue(s) et calcification(s) sur matériel de suture ;
  - macrocalcifications sans opacité (adénofibrome, kyste, adiponécrose, ectasie canalaire sécrétante, calcifications vasculaires, etc.) ;
  - microcalcifications annulaires ou arciformes, semi-lunaires, sédimentées, rhomboédriques ;
  - calcifications cutanées et calcifications punctiformes régulières diffuses.
- **ACR 3 : une biopsie doit être discutée** :
  - microcalcifications rondes ou punctiformes régulières ou pulvérulentes, peu nombreuses, en petit amas rond isolé ;
  - petit(s) amas rond(s) ou ovale(s) de calcifications amorphes, peu nombreuses, évoquant un début de calcification d'adénofibrome ;
  - opacité(s) bien circonscrite(s), ronde(s), ovale(s) ou discrètement polycyclique(s) sans microlobulation, non calcifiée(s), non liquidiennes en échographie ;
  - asymétrie focale de densité à limites concaves et/ou mélangée à de la graisse.
- **ACR 4 : il existe une anomalie indéterminée ou suspecte qui indique une vérification histologique** :
  - microcalcifications punctiformes régulières nombreuses et/ou groupées en amas aux contours ni ronds, ni ovales ;
  - microcalcifications pulvérulentes groupées et nombreuses ;
  - microcalcifications irrégulières, polymorphes ou granulaires, peu nombreuses ;
  - image(s) spiculée(s) sans centre dense ;
  - opacité(s) non liquidienne(s) ronde(s) ou ovale(s) aux contours lobulés, ou masqués, ou ayant augmenté de volume ;
  - distorsion architecturale en dehors d'une cicatrice connue et stable ;
  - asymétrie(s) ou surcroît(s) de densité localisé(s) à limites convexes ou évolutif(s).
- **ACR 5 : il existe une anomalie évocatrice d'un cancer** :
  - microcalcifications vermiculaires, arborescentes ou microcalcifications irrégulières, polymorphes ou granulaires ;
  - nombreuses et groupées ;
  - groupement de microcalcifications quelle que soit leur morphologie, dont la topographie est galactophorique ;
  - microcalcifications associées à une anomalie architecturale ou à une opacité ;
  - microcalcifications groupées ayant augmenté en nombre ou microcalcifications dont la morphologie et la distribution sont devenues plus suspectes ;
  - opacité mal circonscrite aux contours flous et irréguliers ;
  - opacité spiculée à centre dense.



Fig. 159-4. Échographie mammaire.
Source : *Radiodiagnostic*, par J.-M. Tubiana *et al.* Collection *Abrégés Connaissances et pratique*, Masson, Paris, 2004.

- à limites floues ;
- elle est indiquée en cas de lésions palpables et de lésions classées ACR3, ACR4 et ACR5.

■ L'IRM mammaire : (*fig 159-5*) est réalisée :

- dans le cadre du dépistage chez les femmes à haut risque de cancer du sein, en particulier porteuses d'une mutation délétère du gène *BRCA1* ou *BRCA2* ;
- en cas d'anomalie clinique sans traduction mammographique ou échographique ;
- en cas de sein inflammatoire sans lésion retrouvée par mammographie et échographie ;
- en cas d'assymétrie franche de densité ou anomalie mammographique visible sur une seule incidence et échographie normale afin de confirmer ou d'infirmer l'existence d'une lésion et d'en préciser la topographie.

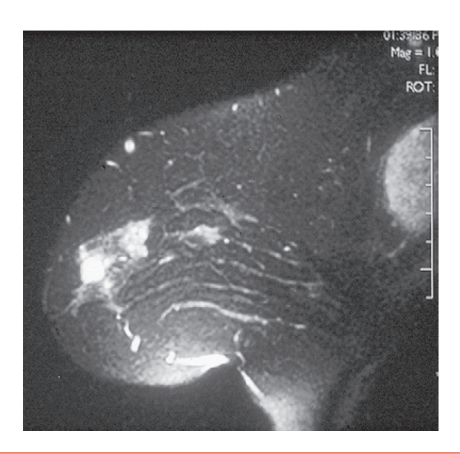


Fig. 159-5. IRM mammaire retrouvant des lésions suspectes.
Source : *IRM*, par D. Doyon *et al.* Masson, Paris, 2004.

■ **L'examen anatomopathologique** :

- le but est de réduire la fréquence d'une chirurgie inutile de lésions bénignes et une meilleure prise en charge des lésions malignes (type de chirurgie, ganglion sentinelle, traitement adjuvant) ;

O

- c'est le seul examen capable d'affirmer le diagnostic de cancer du sein. Il est réalisé sur une biopsie mammaire ou d'un prélèvement cytologique d'un nodule mammaire ;

– l'examen anatomopathologique réalisé sur prélèvement biopsique :
  • c'est l'examen de référence car il a de meilleures performances que la cytoponction pour faire le diagnostic,
  • c'est le seul examen permettant d'affirmer le caractère invasif,
  • il permet la recherche de l'expression des récepteurs hormonaux et de HER2, ainsi que l'appréciation du grade histologique,
  • la biopsie sera radioguidée dans les lésions non ou difficilement palpables (par mammotome en cas de microcalcifications ou par microbiopsie en cas de lésions sous forme de nodules),
  • en cas de lésions aisément palpable, la biopsie peut être guidée par la clinique (*tru-cut*) ;

– le diagnostic peut être aussi réalisé sur un examen cytologique de la tumeur par ponction à l'aiguille fine :
  • il permet de porter le diagnostic de malignité,
  • son inconvénient est de ne pas renseigner pas sur le caractère invasif de la lésion,
  • la négativité ne permet pas d'éliminer formellement le diagnostic.

■ **Modalités du prélèvement biopsique** :
– en cas de calcifications :
  • macrobiopsie par voie percutanée utilisant un système à aspiration,
  • microbiopsie par voie percutanée si macrobiopsie techniquement non réalisable ;
– en cas de masses palpables et radiologiques : microbiopsie par voie percutanée ;
– si impossibilité technique de réaliser une biopsie percutanée : biopsie chirurgicale.

Les points importants du diagnostic

■ Le diagnostic cytologique et/ou histologique est indispensable avant toute chirurgie.
■ En cas de lésion ACR5 et de cytologie bénigne : une biopsie est indiquée.
■ En cas de lésion ACR5 et de biopsie bénigne : une chirurgie est indispensable.
■ En cas de lésion ACR4 et cytologie bénigne, une biopsie est en général indiquée.
■ En cas de lésion d'ACR4 bénigne, un contrôle à 6 mois doit être réalisé.
■ Toute hyperplasie atypique doit faire l'objet d'une chirurgie.
■ Toute cytologie suspecte doit faire l'objet d'une biopsie complémentaire.

■ **Diagnostic différentiel** :
– l'adénofibrome :
  • chez la femme non ménopausée,
  • l'examen retrouve un nodule peu évolutif, ferme,

- la mammographie montre une opacité nodulaire bien limitée avec parfois des macrocalcifications,
- l'échographie met en évidence un nodule homogène à contours réguliers ;

– le kyste bénin :
- chez la femme jeune en général,
- à l'examen clinique, il s'agit d'un nodule sensible, rénitent, d'apparition rapide,
- l'échographie retrouve une masse anéchogène isolée sans végétation,
- la ponction réalisée dans le même temps ramène un liquide citrin de cytologie négative et affaisse le kyste ;

– l'hématome :
- notion de traumatisme,
- tuméfaction douloureuse ;

– l'abcès du sein : dans les formes inflammatoires.

■ **Bilan d'extension** :

– il sera réalisé après confirmation du diagnostic ;

– un bilan d'extension n'est pas nécessaire en cas de carcinome *in situ* ;

– il doit être réalisé en préopératoire pour les tumeurs nécessitant une mastectomie ;

– examens biologiques :
- bilan hépatique : recherche d'une cytolyse (élévation des ASAT et ALAT) et/ou d'une cholestase (élévation des γ-GT, PAL et bilirubine),
- calcémie : recherche d'une hypercalcémie soit d'origine paranéoplasique ou d'origine ostéloytique,
- CA 15-3 (le plus souvent normal en l'absence de métastase, sauf si cancer du sein inflammatoire) : il n'a de valeur que si positif ; O

– échographie hépatique : recherche des nodules hypoéchogènes en cocarde suggérant l'existence de métastases hépatiques ;

– radiographie de thorax F+P : recherche les métastases pulmonaires ou un épanchement pleural ;

– le scanner thoraco-abdominal est plus sensible que la radiographie de thorax et remplace aisément l'échographie hépatique ;

– scintigraphie osseuse : recherche des fixations osseuses multiples.



Objectifs du bilan initial (recommandations de l'INCA)

■ Confirmer toute suspicion diagnostique et préciser le type histologique de la tumeur.

■ Accompagner l'annonce du diagnostic à la patiente conformément aux préconisations du dispositif d'annonce.

■ Lui apporter l'information nécessaire afin qu'elle participe à sa prise en charge.

■ Recueillir, pour guider la décision thérapeutique :

– les éléments nécessaires pour la classification du cancer selon le stade cTNM et les autres critères pronostiques ;

- les facteurs prédictifs connus de réponse à certains traitements;
- les éventuelles comorbidités de la patiente et contre-indications à certains traitements.

■ L'ensemble des éléments du bilan initial guidera ensuite la décision thérapeutique, discutée dans le cadre d'une réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP).

Classification TNM des cancers du sein

■ **Tumeur primitive (T)** (cT pour une classification clinique ou radiologique, pT pour une classification anatomopathologique) :

- Tx : détermination de la tumeur primitive impossible;
- T0 : pas de signe de tumeur primitive (non palpable);
- Tis : carcinome *in situ* : carcinome intracanalaire, ou carcinome lobulaire *in situ*, ou maladie de Paget du mamelon sans tumeur décelable :
  - *Tis :* carcinome canalaire *in situ*,
  - *Tis :* carcinome lobulaire *in situ*,
  - *Tis :* maladie de Paget du mamelon sans tumeur décelable;
- T1 : tumeur ≤ 2 cm dans sa plus grande dimension :
  - *T1mic* : micro-invasion ≤ 0,1 cm dans sa plus grande dimension,
  - *T1a :* tumeur > 0,1 cm et ≤ 0,5 cm dans sa plus grande dimension,
  - *T1b :* tumeur > 0,5 cm et ≤ 1 cm dans sa plus grande dimension,
  - *T1c* : tumeur > 1 cm et ≤ 2 cm dans sa plus grande dimension;
- T2 : tumeur > 2 cm et ≤ 5 cm dans sa plus grande dimension;
- T3 : tumeur > 5 cm dans sa plus grande dimension;
- T4 : tumeur de toute taille avec extension directe à la paroi thoracique (côtes, muscles intercostaux et grand dentelé) ou à la peau :
  - *T4a :* extension à la paroi thoracique,
  - *T4b* : œdème y compris la « peau d'orange », ou ulcération cutanée du sein, ou nodules de perméation cutanés limités au même sein,
  - *T4c :* à la fois 4a et 4b,
  - *T4d :* cancer inflammatoire.

■ **Statut ganglionnaire (N)** :

- pNx : appréciation impossible de l'atteinte ganglionnaire (pas de contrôle ou exérèse antérieure);
- pN0 : absence de signe d'envahissement ganglionnaire régional histologique et absence d'études supplémentaires pour la recherche de cellules isolées :
  - pN0(i-) : absence de signe d'envahissement ganglionnaire régional histologique, étude négative en immunohistochimie,
  - pN0(i+) : absence de signe d'envahissement ganglionnaire régional histologique, étude positive en immunohistochimie, envahissement < 0,2 mm,
  - pN0(mol-) : absence de signe d'envahissement ganglionnaire régional histologique, étude moléculaire négative (RT-PCR),
  - pN0(mol+) : absence de signe d'envahissement ganglionnaire régional histologique, étude moléculaire positive (RT-PCR);

- pN1Mi : présence de micrométastases (> 0,2 mm, aucune > 2 mm) ;
- pN1 : métastase dans 1 à 3 ganglions axillaires et/ou mammaires internes avec envahissement microscopique détecté par la technique du ganglion sentinelle sans signe clinique :
  - pN1a : métastase dans 1 à 3 ganglions axillaires,
  - pN1b : métastase ganglionnaire mammaire interne microscopique repérée par la technique du ganglion sentinelle mais non suspectée cliniquement,
  - pN1c : métastase ganglionnaire axillaire dans 1 à 3 ganglions et métastase mammaire interne avec envahissement microscopique détecté par la technique du ganglion sentinelle sans signe clinique ;
- pN2 : métastase ganglionnaire axillaire dans 4 à 9 ganglions ou présence clinique d'adénopathies mammaires internes en l'absence d'adénopathies cliniques axillaires :
  - pN2a : métastase ganglionnaire axillaire dans 4 à 9 ganglions (au moins un envahissement > 2 mm),
  - pN2b : métastase ganglionnaire mammaire interne clinique en l'absence d'envahissement axillaire ;
- pN3 : métastase ganglionnaire axillaire touchant au moins 10 ganglions, ou envahissement sous-claviculaire (niveau III), ou envahissement mammaire interne homolatéral et axillaire concomitant, ou envahissement axillaire touchant plus de 3 ganglions avec présence de métastases mammaires internes détectées par la technique du ganglion sentinelle sans signe clinique ou ganglion sus-claviculaire envahi :
  - pN3a : envahissement ganglionnaire axillaire touchant au moins 10 ganglions (avec un envahissement > 2 mm au minimum) ou métastase ganglionnaire sous-claviculaire,
  - pN3b : ganglion mammaire interne homolatéral suspect avec envahissement d'au moins 1 ganglion axillaire ou d'au moins 3 ganglions axillaires avec envahissement mammaire interne détecté par la technique du ganglion sentinelle sans signe clinique,
  - pN3c : métastase ganglionnaire sus-claviculaire homolatérale.

■ **Métastases (M)** :
- M0 : absence de métastases à distance ;
- M1 : présence de métastase(s) à distance.

V. PRONOSTIC

■ Les facteurs pronostiques du cancer du sein localisé sont :
- un envahissement ganglionnaire axillaire (surtout si ≥ 4 ganglions), c'est le facteur le plus important ;
- âge < 35 ans ;
- une taille élevée de la tumeur, caractère multifocal ou bilatéral ;
- une extension à la paroi (T4a) ou à la peau (T4b) ;

- des signes inflammatoires, avec leur classification :
  - PeV0 : absence de signe inflammatoire,
  - PeV1 : doublement du volume tumoral en moins de 6 mois,
  - Pev2 : signes inflammatoires en regard de la tumeur et affectant moins du tiers de la peau du sein,
  - PeV3 : signes inflammatoires étendus à tout le sein (mastite carcinomateuse, de mauvais pronostic, souvent associée à des métastases) ;
- le grade histo-pronostique de Scarff-Bloom-Richardson : un grade 3 est de plus mauvais pronostic qu'un grade 1 : c'est un facteur pronostic essentiel ; 0
- la présence d'embols péritomuraux, vasculaires ou lymphatiques ;
- l'absence de récepteurs aux œstrogènes et à la progestérone ; 0
- expression par les cellules tumorales de HER2 ; 0
- index mitotique élevé, proportion élevée de cellules en phase S du cycle cellulaire (cytométrie en flux).

■ Ces facteurs pronostiques sont pris en compte pour la décision de traitement adjuvant après chirurgie pour cancer du sein localisé.

■ Les facteurs pronostiques en situation métastatique sont :
- cliniques :
  - patiente : l'état général évalué par le score ECOG ou l'indice de Karnofsky,
  - traitement antérieur : CT adjuvante, durée de l'intervalle libre sans métastase ;
  - métastase : nombre de sites, localisation viscérale ;
- biologiques :
  - tumeur : expression des récepteurs hormonaux,
  - patiente : taux de LDH.

VI. TRAITEMENT

Objectifs généraux de la prise en charge

■ Établir le diagnostic et le type histologique du cancer.

■ Annoncer le diagnostic conformément aux préconisations du dispositif d'annonce.

■ Déterminer le stade de la maladie pour guider la prise en charge et le choix de la stratégie thérapeutique.

■ Rechercher les comorbidités et les contre-indications aux traitements.

■ Apporter l'information nécessaire afin que la patiente participe à sa prise en charge.

■ Conduire le traitement le plus adapté.

■ Prendre en charge les complications liées à la maladie ou aux traitements.

■ Préserver la qualité de vie et proposer un soutien à la patiente et à son entourage.

■ Accompagner la patiente dans l'acquisition et le maintien des compétences dont elle a besoin pour participer à sa prise en charge et gérer au mieux sa maladie.

CONSENSUS

Critères de qualité de la prise en charge (recommandations INCA)

- La prise en charge thérapeutique est définie en accord avec la patiente sur la base de l'avis rendu en RCP et adressé à son médecin traitant.
- Les indications sont établies en fonction notamment de l'histologie, du stade de la maladie, de l'état général de la patiente et des comorbidités éventuelles.
- Elles sont discutées avec la patiente et font l'objet d'un accord mutuel, l'ensemble de ces éléments étant consigné dans le programme personnalisé de soins (PPS) qui lui est remis.
- Le protocole de traitement prescrit doit être conforme à l'encadrement réglementaire des produits qu'il comprend.
- La participation à des essais cliniques doit être encouragée dans le cadre de la loi relative aux recherches biomédicales n° 2004-806 du 9 août 2004.
- Une symptomatologie douloureuse, un état nutritionnel précaire, une détresse psychologique, un contexte social défavorable à une prise en charge optimale doivent être systématiquement recherchés.
- Pour les patientes âgées, une évaluation gériatrique, au mieux spécialisée, doit être proposée afin d'orienter la décision thérapeutique.
- La chirurgie carcinologique mammaire, la radiothérapie et la chimiothérapie doivent être réalisées au sein d'établissements disposant d'une autorisation pour l'activité de soins « traitement du cancer » selon le dispositif d'autorisation défini par l'article R. 6123-87 du Code de la santé publique.
- La décision chirurgicale dépendra du volume de la tumeur ou plutôt de rapport de la taille de la tumeur par rapport au volume du sein, du résultat esthétique que l'on peut espérer, du bilan d'extension (multifocalité, multicentricité), du résultat de l'analyse anatomopathologique, des facteurs pronostiques.
- Le traitement pourra être chirurgical (conservateur ou non), radiothérapique ou médical. Ces traitements pourront être isolés ou associés.

A. En cas de tumeur localisée

O
- L'objectif est la guérison.
- L'objectif secondaire est la conservation du sein si possible.

1. Chirurgie

- C'est un traitement curateur du cancer du sein.
- Elle comporte deux aspects : la chirurgie du sein et la chirurgie des aires ganglionnaires.
- On doit informer la patiente sur :
  - le risque de reprise chirurgicale en cas de berges non saines ;
  - le risque plus élevé de récidive locale en cas de traitement conservateur par rapport à la mastectomie ;
  - l'équivalence des 2 traitements en termes de risque de métastase et de survie globale.

a) Chirurgie du sein

- Elle débute par une biopsie-exérèse de la tumeur avec examen histologique extemporané si aucune histologie n'a été pratiquée au préalable.

- Elle est contre-indiquée :
  - en cas de présence de signes inflammatoire ;
  - d'une fixation de la tumeur et/ou des adénopathies aux plans profonds ;
  - d'un œdème mammaire ou d'un œdème du membre supérieur (ces signes sont évocateurs d'une maladie avancée et rapidement évolutive, la chirurgie ne modifiera alors pas le pronostic de ces cancers).
- Deux techniques sont possibles :
  - tumorectomie : pour toute tumeur unique dont l'exérèse complète permet un résultat esthétique satisfaisant (tumeur ≤ 3 cm en général) ;
  - mammectomie radicale modifiée (conservant les muscles pectoraux) dans les autres cas : si tumeur de grande taille (> 3 cm) ou multifocalité ;
  - les tumeurs de grande taille ayant été réduites sous chimiothérapie préopératoire peuvent être traitées par tumorectomie.
- Une reconstruction post-mastectomie peut être envisagée en général de façon différée (possibilité de faire de la radiothérapie postopératoire). En cas de carcinome intracanalaire, la reconstruction peut être immédiate.

b) Chirurgie des aires ganglionnaires

- Prélèvement du ganglion sentinelle : ce geste consiste en l'exérèse du 1er relais ganglionnaire) en cas de tumeur < 2 cm :
  - si celui-ci n'est pas envahi : pas de curage ;
  - si celui-ci est envahi : un curage doit être réalisé.
- Curage axillaire homolatéral si la tumeur > 2 cm ou si cancer traité par chimiothérapie préopératoire : curage ganglionnaire d'emblée.

2. Radiothérapie postopératoire

- L'irradiation du sein :
  - en cas de traitement conservateur : systématique et réalisée sur le sein à la dose de 45 à 50 grays en 5 semaines avec surdosage de 10 à16 grays du lit tumoral par surimpression en cas de facteurs de risque quel que soit l'âge ;
  - en cas de mastectomie :





CONSENSUS

Indications de la radiothérapie après mastectomie (recommandations de l'INCA)

- En cas d'envahissement ganglionnaire.
- Tumeur ≥ T3.
- Atteinte des berges d'exérèse.
- Grade 3.
- Emboles vasculaires/lymphatiques.
- Lésions multifocales.
- Rupture capsulaire.
- Âge jeune.

- Radiothérapie sur les aires ganglionnaires :
  - sur l'aire axillaire opérée : JAMAIS (quelques très rares indications) ;
  - sur la chaîne mammaire interne : TOUJOURS si envahissement ganglionnaire axillaire prouvé histologiquement (si tumeur interne/centrale : indication à discuter en RCP) ;
  - sur les ganglions sus- et sous-claviculaires : en cas d'envahissement ganglionnaire axillaire prouvé histologiquement > 2 mm.



CONSENSUS

Indications de la radiothérapie après traitement néoadjuvant (recommandations de l'INCA)

En cas de traitement systémique néoadjuvant suivi d'une chirurgie, les indications d'une radiothérapie reposent sur les critères pronostiques initiaux et non des résultats histologiques définitifs :

- en cas de facteurs de risque initiaux : radiothérapie du sein + aires ganglionnaires si chirurgie conservatrice, radiothérapie de paroi + aires ganglionnaires si mastectomie ;
- en l'absence de facteurs de risque : radiothérapie du sein + discuter irradiation des aires ganglionnaires si chirurgie conservatrice, discuter irradiation de la paroi et des aires ganglionnaires si mastectomie.

3. Chimiothérapie

- Si elle est indiquée, elle doit être réalisée dans le mois qui suit la chirurgie et avant la radiothérapie.
- Les principales molécules sont les anthracyclines (adriamycine ou épirubicine), le cyclophosphamide, le 5-fluoro-uracile et le méthotrexate, le docetaxel, le paclitaxel : 4 à 6 cures sont indiquées.
- Les effets secondaires des anthracyclines sont essentiellement :
  - alopécie, nausées, vomissements, risque vésicant en cas d'extravasation, mucite, troubles hématologiques, insuffisance cardiaque cumulative et hémopathies secondaires ;
  - les effets secondaires des taxanes sont la neutropénie (et neutropénie fébrile), alopécie, mucite, neuropathie périphérique (paclitaxel), onychodystrophie (docetaxel), diarrhée, nausée (faiblement émétisant) ;
- 0 Une chimiothérapie adjuvante est réalisée après la chirurgie en cas de cancer du sein à risque de rechute métastatique :
  - envahissement ganglionnaire axillaire ;
  - T > 1,5 cm ;
  - récepteurs hormonaux négatifs ;
  - SBR II-III ;
  - femme âgée de moins de 35 ans :
    - en cas de haut risque de rechute (N+), une chimiothérapie par anthracyclines et taxanes sera réalisée,
    - en cas de risque faible ou intermédiaire de rechute, une chimiothérapie par anthracyclines seules pourra être proposée.

- La chimiothérapie néoadjuvante est réalisée avant la chirurgie :
  - elle peut être proposée en cas de tumeur trop volumineuse (>3 cm) ou inflammatoire;
  - elle permet de diminuer le volume de la tumeur et de la rendre accessible à un traitement conservateur 1 fois sur 2;
  - le taux de réponse complète histologique est d'environ 15 %.

4. Hormonothérapie

- Elle est systématique si les récepteurs hormonaux sont positifs (récepteur aux œstrogènes **et/ou** à la progestérone). O
- En cas de préménopause :
  - le traitement de référence est le tamoxifène : 20 mg/jour pendant 5 ans;
  - un traitement associé par agoniste de la LH-RH est optionnel si pas d'aménorrhée post-chimiothérapie et âge jeune;
- En cas de post-ménopause :
  - antiaromatases (letrozole, anastrozole, exemestane) pendant au moins 5 ans ;
  - les effets indésirables :
    - tamoxifène : thromboses, anomalies endométriales bénignes, cancer endomètre, bouffées de chaleur, prise de poids,
    - un examen gynécologique et une échographie pelvienne doivent être réalisés avant toute prescription de tamoxifène,
    - une contraception efficace doit être réalisée chez les femmes non ménopausées,
    - surveillance du bilan hépatique,
    - anti-aromatases : prise de poids, bouffées de chaleur, douleurs articulaires, hypercholestérolémie, ostéoporose,
    - une ostéodensitométrie doit être réalisée avant toute prescription d'anti-aromatases,
    - la ménopause doit être vérifiée par les dosages hormonaux (FSH, LH, œstradiol),
    - en cas T-score < 2, 5 (ostéoporose) : indications à des biphosphonates.

5. Immunothérapie

- Elle consiste en l'administration de trastuzumab.
- C'est un anticorps spécifique de l'oncogène (*HER2*).
- Il est administré par voie IV en cas d'hyperexpression de HER2 (+++) (ou en cas d'amplification du gène évaluée sur une FISH). O
- Durée de 1 an.
- À ne pas associer avec les anthracyclines car risque d'insuffisance cardiaque.

B. Carcinomes intracanalaires

- Le carcinome intracanalaire est souvent découvert par des microcalcifications.
- Le diagnostic de CCIS est fait sur l'examen anatomopathologique d'un prélèvement biopsique.

- Le traitement de première intention d'un CCIS, quand il est réalisable, est un traitement conservateur reposant sur la chirurgie conservatrice du sein associée à une radiothérapie.
- Le traitement repose donc sur l'exérèse avec radiographie de la pièce pour vérifier la présence des microcalcifications :
  - si marges envahies ou < 2 mm : reprise chirurgicale (ré-excision ou mastectomie);
  - si microcalcifications diffuses : mammectomie;
  - si exérèse complète et pas de microcalcifications restantes : radiothérapie sur le sein;
  - une technique de ganglion sentinelle doit être réalisée si tumeur palpable ou suspicion de micro-invasion sur une image radiologique ou sur la biopsie.
  - si le traitement conservateur n'est pas possible (impossibilité d'obtenir des berges saines ou en cas de refus de la patiente), alors une mastectomie totale est proposée :
    - sans curage axillaire,
    - avec ou sans reconstruction immédiate,
    - une technique de ganglion sentinelle doit être réalisée si tumeur palpable ou suspicion de micro-invasion sur une image radiologique ou sur la biopsie.
- Le traitement du CLIS est orienté par la classification LIN (*lobular intraepithelial neoplasia*) divisée en trois catégories (LIN 1 à 3) (OMS 2003) :
    - en cas de LIN 1 : surveillance;
    - en cas de LIN 2 : biopsie chirurgicale;
    - en cas de LIN 3 : exérèse chirurgicale : LIN 3 de type 1 : surveillance et pas de reprise si berges atteintes, LIN 3 de type 2 : obtention de berges saines pour le contingent pléomorphe ou avec nécrose ou bague à chatons et discuter la radiothérapie.

C. Cancer du sein métastatique

0
- L'objectif est d'augmenter la survie globale (médian de survie de 3 ans).
- L'autre objectif est d'améliorer la qualité de vie.
- Le traitement est essentiellement médical.
- Le traitement médical systémique du cancer du sein métastatique :
  - est au premier plan;
  - associe chimiothérapie, thérapies ciblées, immunothérapie, hormonothérapie, radiothérapie et soins de support;
  - le choix du traitement systémique dépend des caractéristiques histologiques de la tumeur, des facteurs prédictifs de réponse aux traitements (expression de récepteurs hormonaux et/ou récepteurs à l'HER2), des traitements antérieurement reçus et de leur tolérance, de la présentation de la maladie métastatique et du délai avant la rechute.

1. Chimiothérapie

- Les médicaments utilisés dépendent de l'état général de la patiente, du type de chimiothérapie déjà reçu (en particulier en adjuvant) et du délai entre la dernière cure reçue et la rechute.

- Les médicaments les plus utilisés sont : les anthracyclines, les taxanes, la vinorelbine, le cyclophosphamide, le 5-fluoro-uracile et le méthotrexate, la capecitabine.
- Ils peuvent être utilisés seuls ou plus souvent en combinaison dans le cadre de polychimiothérapie.

2. Hormonothérapie

- Plusieurs lignes de traitement par hormonothérapie peuvent être proposées en cas de tumeur avec récepteurs hormonaux positifs.
- Chez la femme non ménopausée, le tamoxifène, les agonistes de la LH-RH et les progestatifs peuvent être prescrits.
- Chez la femme ménopausée, les anti-aromatases peuvent être utilisés.
- En situation métastatique, ils sont utilisés surtout en cas de maladie d'évolution lente sans lésion menaçante (lésion hépatique, cérébrale).

3. Immunothérapie

- HER2 est un récepteur membranaire qui permet la prolifération tumorale quand il est surexprimé.
- *Herceptin* (trastuzumab) est un anticorps monoclonal dirigé contre ce récepteur.
- Il peut être utilisé en situation métastatique si la tumeur surexprime HER2 (+++) en immunohistochimie ou en cas d'amplification du gène *HER2* en FISH.
- Il s'administre par voie IV le plus souvent en association avec la chimiothérapie conventionnelle (taxane, capécitabine).
- La recherche de la surexpression du récepteur *HER2* est faite par l'anatomopathologiste par immunohistochimie.
- Les effets secondaires sont essentiellement cardiaques (insuffisance cardiaque).

4. Chirurgie

- Elle est rarement indiquée chez les patientes d'emblée métastatiques au diagnostic.
- En cas de métastase unique accessible à la chirurgie, un traitement local associé à une exérèse de la métastase est parfois envisageable.
- Chez des patientes en état de rémission de leur maladie métastatique, un traitement locorégional du sein doit être envisagé par chirurgie.

5. Radiothérapie en phase métastatique

- Elle est utilisée pour soulager des douleurs osseuses secondaires à des métastases.
- Elle est également utilisée pour traiter des épidurites ou des symptômes neurologiques en cas de métastases cérébrales.
- Chez des patientes en état de rémission de leur maladie métastatique, un traitement locorégional du sein peut être envisagé par radiothérapie.

6. Mesures associées

- Déclaration de la maladie chronique (ALD 30).
- Traitements des symptômes liés à la chimiothérapie (bains de bouche, antiémétiques).
- Pose de chambre implantable, perruque si nécessaire.
- Inscription à des associations de malades, soutien psychologique.
- Éducation thérapeutique.

VII. SURVEILLANCE

- La surveillance d'une patiente traitée pour un cancer du sein est pluridisciplinaire.
- Le suivi est réalisé à la fois par l'oncologue, le gynécologue, le radiologue et le médecin traitant.

- **Les objectifs de la surveillance** :
  - détecter les récidives locales (symptomatiques ou non) ou à distance ;
  - détecter des effets indésirables liés au traitement ;
  - dépister un second cancer ;
  - organiser les soins de support nécessaires ;
  - faciliter la réinsertion socioprofessionnelle ;
  - améliorer la qualité de vie.

- Elle devrait avoir lieu 2 fois par an la première année, tous les 6 mois, pendant 5 ans puis annuellement, sans limite de date.
- Elle comprend un interrogatoire, un examen clinique, des examens d'imagerie (mammographie, échographie, IRM) et des examens biologiques (Ca15-3 si élevé lors de la prise en charge initiale).

- **Surveillance en cas de cancer infiltrant** :
  - examen clinique tous les 6 mois jusqu'à 5 ans puis tous les ans ;
  - mammographie annuelle bilatérale : 1 an après la mammographie initiale et au moins 6 mois après la radiothérapie puis à vie ;
  - radiographie de thorax à 6 mois de la fin de la radiothérapie ;
  - bilan biologique avec NFS (dépistage des hémopathies secondaires), bilan hépatique (hormonothérapie) et bilan lipidique (anti-aromatases) tous les ans ;
  - échographie pelvienne annuelle en cas de tamoxifène (risque de cancer de l'endomètre) ;
  - pas de suivi systématique du CA15-3.

- **Surveillance en cas de cancer intracanalaire** :
  - examen clinique annuel ;
  - première mammographie de contrôle à 6 mois de la fin de la radiothérapie adjuvante ;
  - mammographie et échographie bilatérales annuelles ;
  - pour les femmes jeunes, une surveillance clinique biannuelle les 5 premières années est recommandée ;
  - chez les patientes porteuses d'une mutation BRCA1/BRCA2 ou à haut risque de cancer du sein, une surveillance par IRM mammaire bilatérale annuelle est recommandée ;
  - si la surveillance est difficile par mammographie et échographie (sein très dense ou très remanié et femme jeune < 40 ans), une surveillance par IRM mammaire peut être discutée ;

– après mastectomie : examen clinique annuel et imagerie (mammographie et échographie controlatérales) annuelle ;
– aucun examen de recherche des métastases n'a de place dans la surveillance des CCIS traités. Il n'y a aucune indication du dosage des marqueurs tumoraux ;
– sériques.

- En cas de tamoxifène : surveillance gynécologique annuelle.
- En cas d'anti-aromatases : ostéodensimétrie avant le traitement puis tous les un à trois ans, bilan lipidique à 6 mois puis annuel
- Les effets secondaires des traitements :
  – chirurgie :
    • les troubles de la cicatrisation (hématomes, infections),
    • les complications du curage axillaire (troubles sensitifs, douleurs, lymphœdème et raideur de l'aisselle),
    • les séquelles esthétiques,
    • les douleurs locales ;
  – radiothérapie :
    • précoces : radiodermite, œdème du sein,
    • tardives (> 6 mois) : fibrose, séquelles esthétiques, pneumopathie radique et toxicité cardiaque, lymphœdème ;
  – hormonothérapie :
    • tamoxifène : augmentation de risque de cancer de l'endomètre et d'accident thromboembolique,
    • anti-aromatases : risque d'ostéoporose, arthralgie,
    • chimiothérapie : selon les médicaments utilisés,
  – immunothérapie (trastuzumab) : toxicité cardiaque.

VIII. DÉPISTAGE ET PRÉVENTION ITEM 139

- Un dépistage organisé du cancer du sein existe en France. 0
- Le programme national de dépistage organisé est placé sous l'autorité du ministère en charge de la Santé. Il est copiloté par la Direction générale de la santé et l'Institut national du cancer. Son financement est assuré par l'assurance-maladie, le ministère de la Santé et des collectivités locales.
- Il repose sur un examen clinique et une mammographie avec double incidence et double lecture.
- Il est proposé tous les deux ans par courrier aux femmes entre 50 et 74 ans.
- Il est pris en charge à 100 % par l'assurance-maladie.



- Pour les femmes avec mutation des gènes *BRCA* :
  – pour le risque mammaire à partir de 20 ans, un examen clinique biannuel est recommandé, associé à une échographie mammaire, une mammographie et une IRM mammaire annuelles à partir de 30 ans. Une mastectomie bilatérale prophylactique est une autre option ;

– pour le risque ovarien : à partir de 35 ans, un examen clinique avec échographie pelvienne et mesure du CA125. Dès 40 ans en cas de mutation *BRCA1* et dès 50 ans en cas de mutation *BRCA2*, annexectomie bilatérale.



Chirurgie prophylactique chez les patientes porteuses de mutation *BRCA1/2* (recommandations de l'INCA)

Femmes indemnes

1. La mastectomie bilatérale prophylactique est la mesure la plus efficace de prévention du risque de cancer du sein chez une femme porteuse d'une mutation *BRCA1/2*. Elle fait partie des options de prise en charge devant être discutées.
2. Tout geste de mastectomie prophylactique doit être discuté après concertation du chirurgien et de l'onco-généticien impliqués dans la prise en charge de la patiente. Une consultation avec un psychologue doit systématiquement être proposée à la patiente (accord professionnel).
3. Il s'agit d'un choix personnel de la personne porteuse d'une mutation *BRCA1/2*. La décision de la patiente, qu'elle soit de recourir, ou de ne pas recourir, à la chirurgie prophylactique est légitime.
4. Pour les femmes qui choisissent de ne pas recourir à la chirurgie prophylactique mammaire, l'examen de surveillance mammaire de référence est l'IRM avec injection de gadolinium, associée à une mammographie/échographie à un rythme annuel. Ce bilan est recommandé à partir de l'âge de 30 ans ou plus tôt en cas de formes très précoces dans la famille.

Femmes atteintes d'un cancer du sein

5. La mastectomie controlatérale immédiate, ou retardée par rapport au traitement du premier cancer, est une option envisageable en cas de mutation documentée *BRCA1/2*.

Fichier Dernier tour

Tumeurs du sein

Épidémiologie

■ 50 000 nouveaux cas estimés en 2005 en France, 2e rang de tous les cancers pris dans leur globalité. Le taux d'incidence standardisé est de 100 cas/100 000.
■ La mortalité amorce une décroissance depuis 2000. Le taux de mortalité standardisé de 17,7/100 000 avec 11 201 décès en France en 2005.
■ Cancer de bon pronostic avec survie à 5 ans de 80 %.

Anatomopathologie

■ Le cancer *in situ* : la membrane basale est toujours respectée. Il n'y a pas d'infiltration.
■ Le cancer infiltrant est un cancer envahissant le tissu mammaire en franchissant la membrane basale.
■ Le type histologique le plus fréquent est l'adénocarcinome infiltrant O.
■ L'examen histologique du sein doit préciser le grade histologique, la taille, l'expression des récepteurs hormonaux, l'expression de HER2, la qualité des berges d'exérèse, la présence d'embols.
■ L'examen histologique des ganglions doit préciser la présence de métastases ganglionnaires.

Diagnostic

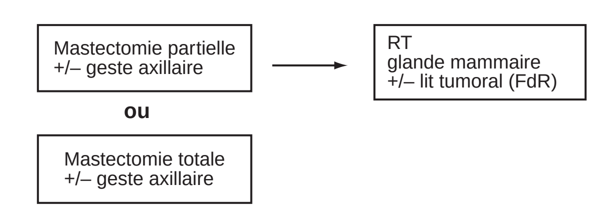
■ Circonstances de découverte :
– fortuites sur une mammographie de dépistage ;
– palpation d'une tuméfaction mammaire.
■ Examen clinique bilatéral et comparatif :
– nodule dur, indolore et irrégulier à la palpation ;
– recherche de signes inflammatoires, d'anomalie du mamelon ;
– recherche d'une extension : adénopathie axillaire et sus-claviculaire, une hépatomégalie, douleurs osseuses provoquées et de signes neurologiques focaux.
■ Examens radiologiques :
– mammographie bilatérale et comparative avec incidence face et oblique externe O ;
– échographie mammaire O : lésion échogène mais hétérogène ou hypoéchogène ;
– IRM mammaire : elle est réalisée surtout :
• dans le cadre du dépistage chez les femmes à haut risque de cancer du sein, en particulier porteuses d'une mutation délétère du gène *BRCA1* ou 2,
• en cas d'anomalie clinique sans traduction mammographique ou échographique.
■ **Une lésion suspecte de cancer du sein a les caractéristiques suivantes** :
– opacité dense, hétérogène ;
– à contours irréguliers, spiculés d'aspect stellaire ;
– avec des microcalcifications groupées en foyer irrégulier ;
– dont la taille est inférieure à la masse palpée (œdème péritumoral) ;
– avec rétraction cutanée et épaississement cutané en regard.
■ L'examen histologique est le seul capable d'affirmer le diagnostic de cancer du sein O. Il est réalisé sur une biopsie mammaire ou d'un prélèvement cytologique d'un nodule mammaire.
■ Le bilan d'extension :
– scanner thoraco-abdomino-pelvien recherche des métastases viscérales (ou radiographie de thorax + échographie hépatique) ;
– une scintigraphie osseuse recherche des lésions osseuses ;
– échographie cardiaque : avant chimiothérapie et/ou trastuzumab ;
– bilan biologique : NFS, bilirubine, ASAT, ALAT, γ-GT, PAL, créatinémie, CA15-3, calcémie.

Fiche Dernier tour

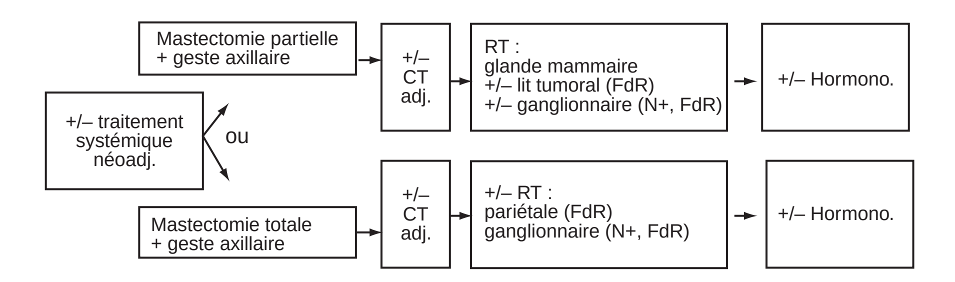
■ Les facteurs pronostiques 0 :
– un envahissement ganglionnaire axillaire (surtout si ≥ 4 ganglions), c'est le facteur le plus important ;
– âge < 35 ans ;
– une taille élevée de la tumeur, caractère multifocal ou bilatéral ;
– une extension à la paroi (T4a) ou à la peau (T4b) ;
– des signes inflammatoires, avec leur classification ;
– le grade histo-pronostique de Scarff-Bloom-Richardson : un grade 3 est de plus mauvais pronostic qu'un grade 1 : c'est un facteur pronostique essentiel 0 ;
– la présence d'embols péritumoraux, vasculaires ou lymphatiques ;
– l'absence de récepteurs aux œstrogènes et à la progestérone 0 ;
– expression par les cellules tumorales de HER2 0 ;
– index mitotique élevé, proportion élevée de cellules en phase S du cycle cellulaire (cytométrie en flux).

■ Prise en charge thérapeutique (recommandations de l'INCA) :

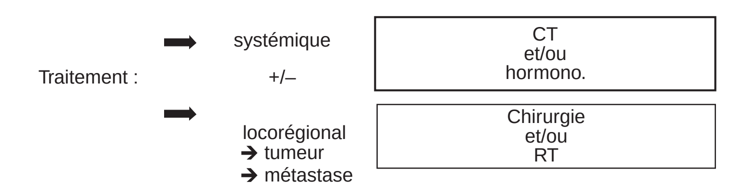
• **CARCINOME *IN SITU***



• **CARCINOME INFILTRANT**



• **MALADIE MÉTASTATIQUE**



CT : chimiothérapie (incluant les thérapies ciblées)
RT : radiothérapie
Hormono. : hormonothérapie
Néoadj. : néoadjuvant

FdR : indication discutée selon les facteurs de risque de récidive
N+ : indication discutée selon l'envahissement ganglionnaire

ITEM 160

Tumeurs du testicule

	Tour 1	Tour 2	Tour 3	Dernier tour
Date				

OBJECTIF

- Diagnostiquer une tumeur du testicule.

LIENS TRANSVERSAUX

- ITEM 89 Infections génitales de l'homme.
- ITEM 138 Cancer : épidémiologie, cancérogenèse, développement tumoral, classification.
- ITEM 139 Facteurs de risque, prévention, dépistage des cancers.
- ITEM 137 Diagnostic des cancers.
- ITEM 141 Traitement des cancers.
- ITEM 142 Prise en charge et accompagnement d'un malade cancéreux.
- ITEM 272 Pathologie génito-scrotale chez le garçon et chez l'homme.

CONSENSUS

- Recommandations de l'Association européenne d'oncologie médicale (ESMO). http://annonc.oxfordjournals.org/content/21/suppl_5/v140.full
- Recommandations de l'Association française d'urologie, 2007. http://www.urofrance.org/fileadmin/documents/data/PU/2007/PU-2007-00171033-6/TEXF-PU-2007-00171033-6.PDF

POUR COMPRENDRE…

- Cancer rare, mais cancer le plus fréquent de l'homme jeune.
- Cancer très majoritairement développé à partir des cellules germinales.
- Deux formes : séminomateuse et non séminomateuse.
- Ectopie testiculaire et cryptorchidie sont des facteurs de risque.
- Toute tuméfaction dure du testicule est un cancer jusqu'à preuve chirurgicale du contraire.
- Intérêt de l'échographie pour le diagnostic différentiel et le testicule controlatéral.
- Intérêt du scanner thoraco-abdomino-pelvien pour le bilan d'extension.
- Intérêts des marqueurs tumoraux (AFP, β-hCG) pour le pronostic et la surveillance.
- Conservation du sperme en CECOS avant tout traitement.
- Traitement chirurgical impératif : orchidectomie par voie inguinale.

- Traitement complémentaire selon le stade et le type histologique : radiothérapie, curage ganglionnaire abdominal, chimiothérapie ou surveillance.
- Cancer de bon pronostic
- 1 % des cancers de l'homme, 30 % des cancers de l'homme entre 20 et 35 ans.
- 90 % de tumeurs germinales, parmi lesquelles 40 % sont des séminomes.
- Survie globale de 75 % à 5 ans, proche de 100 % en cas de tumeurs localisées (stade I).

I. ÉPIDEMIOLOGIE ITEM 138

- Cancers rares : 1 % des cancers de l'homme.
- Cancers fréquents chez **l'adulte jeune** : 30 % des cancers entre 20 et 35 ans.
- Dans le monde, incidence plus élevée dans les pays scandinaves, plus basse en Afrique et en Asie.
- En France, incidence estimée à 3 cas/100 000 hommes/an, responsable de moins de 200 décès par an.

II. PHYSIOPATHOLOGIE

A. Facteurs de risque ITEM 139

- **Étiologie inconnue**.
- Facteurs de risque :
  - cryptorchidie ou ectopie testiculaire :
    - risque multiplié par 35 : 1 % à 5 % des garçons ayant présenté une cryptorchidie développeront un cancer du testicule ; les cancers sur cryptorchidie représentent 10 % des cancers du testicule,
    - l'abaissement testiculaire, corrigeant cryptorchidie ou ectopie, permet de mieux surveiller le testicule mais n'élimine pas le risque de développement d'un cancer ;
  - atrophie testiculaire :
    - atrophie testiculaire post-infectieuse (oreillons),
    - atrophie testiculaire post-traumatique ;
  - cancer du testicule controlatéral : risque de 2,5 % de faire un second cancer du testicule,
  - formes familiale : 1 % des cas.
- 0 Le traumatisme testiculaire aigu est une circonstance de découverte et non une cause de la maladie.

Facteurs de risque de cancer du testicule

- Cryptorchidie.
- Ectopie testiculaire.
- Atrophie testiculaire post-infectieuse.
- Atrophie testiculaire post-traumatique.
- Cancer du testicule controlatéral.
- Forme familiale.

B. Génétique

Anomalies chromosomiques concernant les cellules tumorales :

- modifications du bras court du chromosome 12, retrouvées dans 90 % des tumeurs ;
- autres : triploïdie, gains (7, 8, 12, 21, X) ou perte (11, 13, 18) chromosomiques.

C. Histoire naturelle (*fig. 160-1*)

- Début : carcinome *in situ*.
- Évolution locale : extension au sein du parenchyme testiculaire, franchissement de l'albuginée, atteinte de l'épididyme, du cordon spermatique, de la peau scrotale.
- Extension lymphatique : extension rétropéritonéale, à droite vers les ganglions rétrocaves, à gauche vers les ganglions para-aortiques. Extension ensuite vers les ganglions inte-raortico-cave, médiastinaux postérieurs, puis sus-claviculaires gauches. L'extension lymphatique est en général homolatérale mais les connexions expliquent les atteintes bilatérales.
- Pas d'atteinte ganglionnaire inguinale sauf en cas d'atteinte scrotale, d'antécédent de chirurgie de la région inguinale.
- Extension hématogène : métastases surtout pulmonaires ; métastases cérébrales, hépatiques, ou osseuses plus rares.



Fig. 160-1. Pièce d'orchidectomie gauche comprenant une tumeur germinale mixte. (Voir aussi cahier couleur.)

III. ANATOMOPATHOLOGIE

A. Tumeurs germinales (90 %)

- Dérivent d'une cellule germinale souche, qui s'est différenciée sur un versant gonadique (séminome), embryonnaire, ou extra-embryonnaire.
- Les tumeurs mixtes, à composante séminomateuse et non séminomateuse, sont considérées comme des tumeurs non séminomateuses.
- Le pronostic des tumeurs mixtes dépend du type histologique le plus péjoratif.

1. Séminome pur (40 % des tumeurs germinales)

- Provient des cellules germinales primitives des tubes séminifères (spermatogonies, spermatocytes et spermatides).
- Trois variantes histologiques :
  - séminome pur éventuellement associé à des cellules syncitiotrophoblastiques (*fig. 160-2* et *160-3*) ;

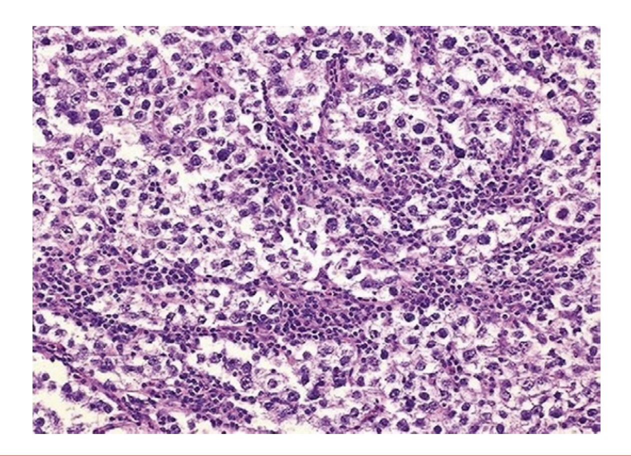


Fig. 160-2. Cellules séminomateuses à cytoplasme clair, entourées de travées fibreuses contenant des lymphocytes.
(Voir aussi cahier couleur.)

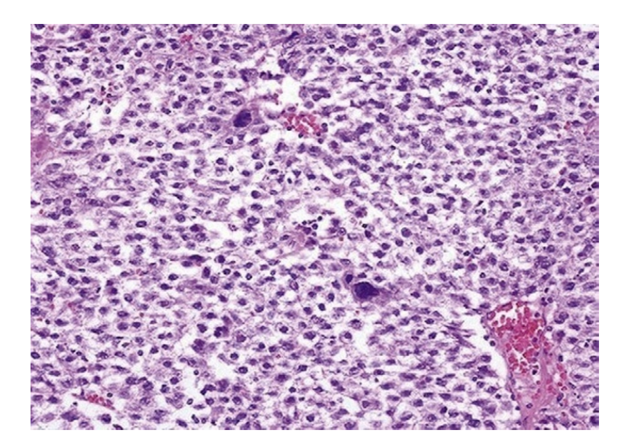


Fig. 160-3. Séminome comprenant deux cellules syncitiotrophoblastiques géantes, parfois responsables d'une augmentation modérée des βhCG.
(Voir aussi cahier couleur.)

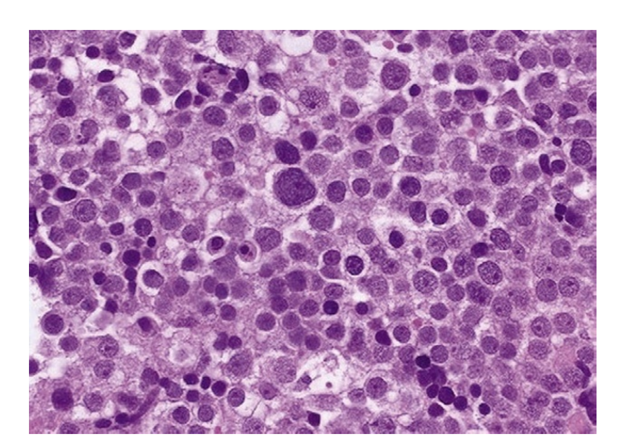


Fig. 160-4. Infiltration tumorale diffuse par des cellules de séminome spermatocytaire, présentant une chromatine filamenteuse et un nucléole marqué.
(Voir aussi cahier couleur.)

  - séminome anaplasique ;
  - séminome spermatocytaire (rare, 5 %). (*fig. 160-4*)
- Tumeur maligne la plus fréquente de toutes les tumeurs germinales.
- 35 à 50 ans.
- Le plus souvent limité au testicule.

- Extension lymphatique aux ganglions lombo-aortiques, voire sus-diaphragmatiques.
- Peu d'extension hématogène.
- Marqueurs sériques (AFP, β-hCG) négatifs. β-hCG modérément augmentées dans 10 % des cas.
- Très radiosensible.

2. Tumeurs germinales non séminomateuses (60 % des tumeurs germinales)

- Plusieurs variantes histologiques :
  - carcinome embryonnaire (20 %), avec aspect de cellules épithéliales, produisant de l'AFP et de la β-hCG (*fig. 160-5*) ;
  - tumeur vitelline, issue de cellules germinales différenciées dans un sens extra-embryonnaire, évoquant le sac vitellin, et produisant de l'AFP (*fig. 160-6*) ;
  - choriocarcinome (1 %) issu de cellules germinales différenciées dans un sens extra-embryonnaire, évoquant le trophoblaste, et produisant de la β-hCG (*fig. 160-7*) ;
  - tératome (5 %) issu de cellules germinales différenciées dans un sens embryonnaire, sans marqueur spécifique. Chez l'enfant, ils sont purs, matures et bénins. Chez l'adulte ils sont mixtes, immatures et malins (*fig. 160-8*) ;
  - forme mixte : fréquente (20 %) avec plusieurs types cellulaires sont le plus souvent associés dans une même tumeur.

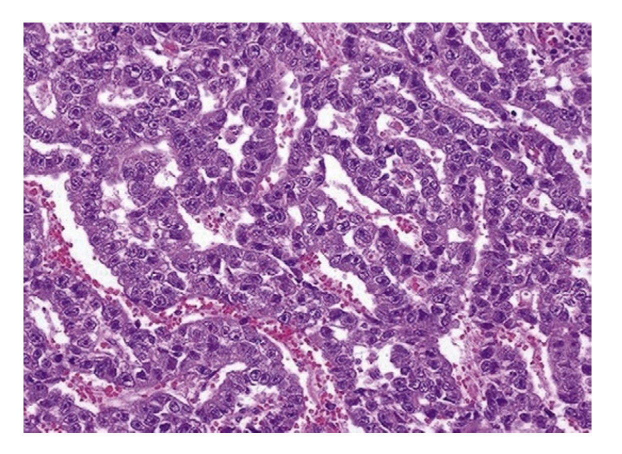


Fig. 160-5. Carcinome embryonnaire, souvent retrouvé dans des tumeurs mixtes. Les cellules tumorales présentent un arrangement tubulaire ou glandulaire, un noyau vésiculaire et un nucléole marqué.
(Voir aussi cahier couleur.)

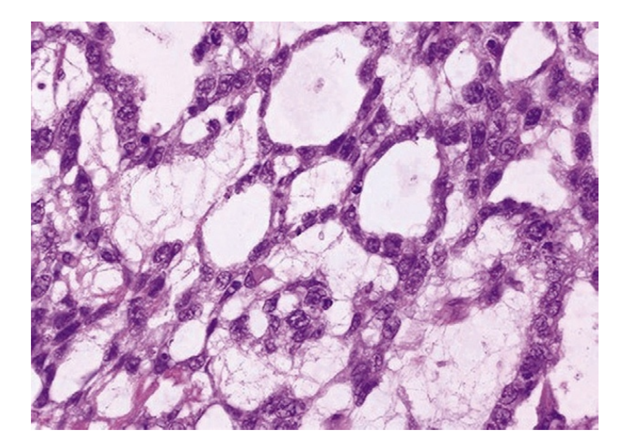


Fig. 160-6. Tumeur vitelline à architecture microkystique, contenant du matériel myxoïde dans les espaces kystiques, donnant à la tumeur un aspect gélatineux à la coupe.
(Voir aussi cahier couleur.)

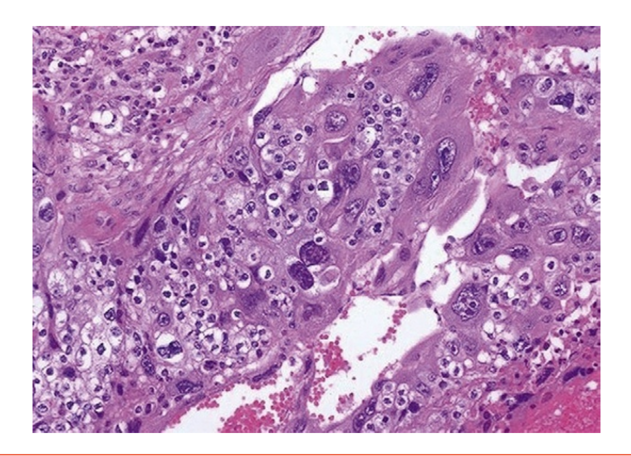


Fig. 160-7. Choriocarcinome, souvent retrouvé dans des tumeurs mixtes, et présentant des cellules polygonales à cytoplasme clair (cytotrophoblastes) et des grandes cellules multinucléées (syncytiotrophoblastes).
(Voir aussi cahier couleur.)

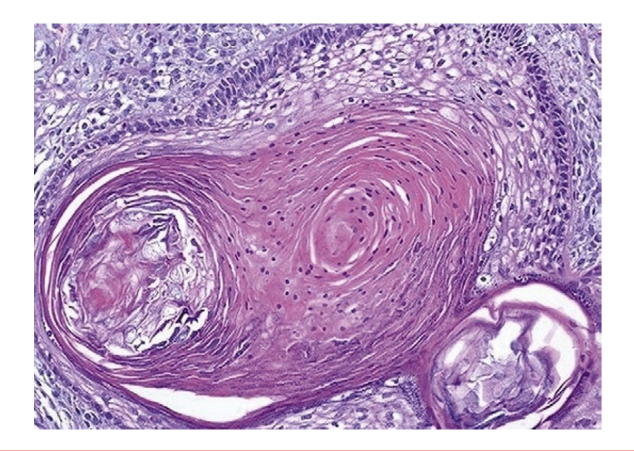


Fig. 160-8. Tératome mature à différenciation cutanée, avec épithélium squameux.
(Voir aussi cahier couleur.)

- 20 à 30 ans.
- Localisée au testicule dans 35 % des cas.
- Extension métastatique rapide, par voie lymphatique et hématogène.
- Marqueurs sériques élevés selon l'histologie tumorale.
- Peu radiosensible.

B. Tumeurs non germinales (10 %)

- Dérivent de cellules qui n'élaborent pas les spermatozoïdes.
- On peut donc retrouver :
  - tumeurs des cordons sexuels :
    - une tumeur des cellules de Leydig, le plus souvent bénigne,
    - une tumeur des cellules de Sertoli, souvent bénigne également ;
  - tumeurs germinales et des cordons sexuels (gonadoblastome) ;
  - lymphome, leucémie ;
  - sarcome ;
  - métastases d'origine pulmonaire, digestive, prostatique, rénale, ou vésicale (rares).

Anatomopathologie des cancers du testucule

- Tumeurs germinales (90 %) :
  - séminome pur (40 % des tumeurs germinales);
  - tumeurs germinales non séminomateuses (60 % des tumeurs germinales) : carcinome embryonnaire (20 %), tumeur vitelline, choriocarcinome (1 %), tératome (5 %), forme mixte (20 %);
- Tumeurs non germinales (10 %).

IV. DIAGNOSTIC ITEM 140

A. Circonstances de découverte

Plusieurs tableaux possibles à connaître :

- découverte fortuite lors d'un bilan de stérilité, diminution de la libido ou une palpation systématique;
- grosse bourse indolore : augmentation indolore du volume de la bourse;
- gêne ou pesanteur au niveau du testicule ou de la région inguinale;
- bourse aiguë : douleurs et signes inflammatoires à l'occasion d'une complication mécanique (torsion, hémorragie intratumorale) pouvant simuler une orchi-épididymite;
- métastases révélatrices (douleurs lombaires par compression urétérale en cas d'extension lymphatique rétropéritonéale, insuffisance respiratoire par les métastases pulmonaires);
- gynécomastie liée à la sécrétion de β-hCG (tumeur vitelline ++);
- une douleur abdominale chez un malade avec bourse vide doit faire évoquer une tumeur ou une torsion testiculaire. O

B. Examen clinique

- Examen des bourses : examen bilatéral, comparatif, débutant par le côté sain, patient couché puis debout avec palpation des repères anatomiques : testicule, ressaut de la vaginale, sillon inter-épididymo-testiculaire, épididyme, déférent.
- Retrouve une tumeur testiculaire de taille variable, dure, indolore, irrégulière, déformant le testicule, opaque à la transillumination.
- Développée aux dépens du testicule avec signe de Chevassu : la tumeur est séparée de l'épididyme par le sillon inter-épididymo-testiculaire.
- Testicule controlatéral : il existe 5 % de tumeurs bilatérales.
- Schéma récapitulatif identifié, légendé, daté et placé dans l'observation médicale.

- Toute tuméfaction dure du testicule est un cancer jusqu'à preuve histologique du contraire.

- Reste de l'examen urologique :
  - appareil génital normal par ailleurs;
  - toucher rectal normal;
  - urines claires.

- Examen général :
  - palpation abdominale à la recherche d'une masse lombaire, épigastrique ;
  - palpation du foie à la recherche de métastases hépatiques ;
  - palpation mammaire à la recherche d'une gynécomastie ;
  - palpation du creux sus-claviculaire gauche à la recherche d'un ganglion de Troisier ;
  - examen neurologique : recherche de signes de localisation métastatique.

C. Échographie scrotale

- Elle met en évidence une image hypoéchogène intratesticulaire évocatrice de cancer (*fig. 160-9*).

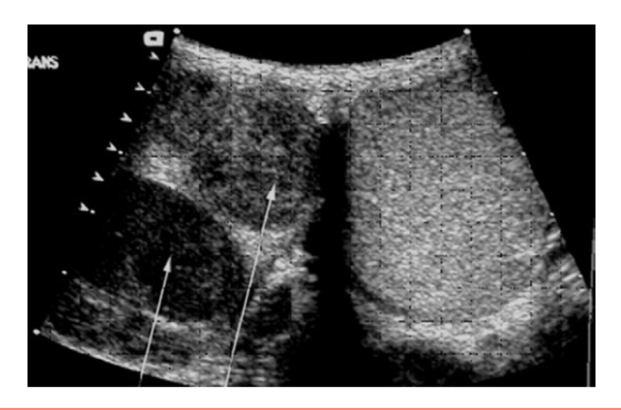


Fig. 160-9. Échographie scrotale montrant de multiples images tissulaires dans le testicule droit (flèches fines) et un testicule gauche homogène.

O
- L'échographie scrotale n'évite pas l'exploration chirurgicale.

- Utile dans certains cas précis :
  - en cas d'hydrocèle ou d'hématocèle pour localiser la tumeur ;
  - en cas de métastases ou gynécomastie avec palpation testiculaire normale, pour retrouver un cancer testiculaire primitif ;
  - en cas d'atteinte d'un testicule pour vérifier l'intégrité du testicule controlatéral.

D. Exploration chirurgicale

O
- Tout patient présentant une tumeur testiculaire doit faire l'objet d'une orchidectomie unilatérale par voie inguinale, afin d'obtenir un diagnostic histologique.

O
- Cette intervention ne peut être pratiquée que chez un patient informé, en présence de ses parents ou tuteurs légaux s'il est mineur.

O
O
- L'intervention débute par un abord inguinal, la ligature première du cordon, puis l'exérèse du testicule adressé pour examen histologique définitif, et enfin la mise en place d'une prothèse testiculaire à but esthétique. La première intervention ne comprend pas de curage ganglionnaire.

- La ponction à l'aiguille, la biopsie chirurgicale et l'abord scrotal direct sont strictement contre-indiqués.
- L'orchidectomie doit être précédée du dosage des marqueurs tumoraux pour éviter tout faux négatif postopératoire, et du prélèvement de sperme pour cryoconservation dans un centre d'études et de conservation des ovocytes et du sperme (CECOS).



E. Marqueurs sériques

- Dosage pratiqué avant l'orchidectomie, au décours de celle-ci, à chaque étape du traitement, et tout au long de la surveillance.
- Les marqueurs présentent un intérêt :
  - pour le pronostic : les formes agressives présentent des marqueurs élevés ;
  - pour le suivi : les marqueurs se normalisent après traitement complet, mais remontent en cas de récidive ultérieure.
- Alpha-fœtoprotéine (AFP) :
  - glycoprotéine, demi-vie de 6 jours ;
  - spécifique des tumeurs non séminomateuses (tumeurs vitellines ++, carcinomes embryonnaires, tératocarcinomes), absente dans le choriocarcinome et séminome ;
  - augmentée au cours des pathologies hépatiques (hépatites, cirrhose, hépatocarcinome) ;
  - **normalisation en 1 mois en l'absence de résidu tumoral postopératoire**.



- Sous-unité bêta de l'hormone chorionique gonadotrophique (β-hCG) :
  - sous-unité glycoprotéique, demi-vie 30 heures, à doser avec l'hCG totale ;
  - spécifique des tumeurs à cellules syncytiotrophoblastiques (choriocarcinomes) ;
  - augmentée dans certains cancers mammaires et bronchiques à petites cellules ;
  - peut induire l'apparition d'une gynécomastie.
- Lactate déshydrogénase (LDH) :
  - non spécifique ;
  - témoin du syndrome tumoral ;
  - peuvent être élevées dans les séminomes et les tumeurs germinales non séminomateuses.

F. Bilan d'extension

1. Extension locorégionale

- Palpation testiculaire.
- Échographie scrotale.

2. Extension générale

- Radiographie de thorax : actuellement supplantée par le scanner thoracique, la radiographie de thorax retrouve classiquement un syndrome interstitiel macronodulaire bilatéral, dit « en lâcher de ballon », en cas de métastases pulmonaires d'un cancer du testicule (*fig. 160-10*).



Fig. 160-10. Radiographie de thorax de face retrouvant une image en « lâcher de ballon ».



Fig. 160-11. Scanner abdominal en coupe axiale. Volumineuse adénopathie latéro-aortique métastatique (flèche épaisse).

- Scanner thoraco-abdomino-pelvien systématique, à la recherche d'une extension lymphatique (ganglions médiastinaux ou rétropéritonéaux) ou hématogène (métastases pulmonaires, hépatiques, osseuses). Scanner sans puis avec injection de produit de contraste, en coupes jointives fines < 5 mm, des apex pulmonaires jusqu'aux ischions (*fig. 160-11*).
- Scanner cérébral avec injection de produit de contraste (ou mieux : IRM cérébrale) en cas de tumeurs germinales avec métastases sus-diaphragmatiques, ou en cas de point d'appel neurologique.
- Scintigraphie osseuse en cas de point d'appel clinique (douleur osseuse spontanée, douleur à la palpation).
- La tomodensitométrie par émission de positron, ou TEP, n'est pas recommandée dans le bilan d'extension des tumeurs testiculaires. En effet, cet examen n'apporte pas plus de précisions que le scanner pour les tumeurs de petite taille, et ne repère pas les tératomes matures.
- Dosage hebdomadaire des marqueurs tumoraux pendant 1 mois en postopératoire s'ils sont élevés avant la chirurgie pour s'assurer de l'absence de résidu tumoral.



Examens recommandés par l'AFU (2007)

- L'examen clinique des deux testicules.
- Le scanner thoraco-abdomino-pelvien.
- L'échographie scrotale.
- Le dosage de l'hCG totale, de l'AFP et des LDH.
- Selon les recommandations de l'AFU, les autres examens possibles sont :
  - l'IRM en cas de contre-indications à l'iode, de précision des rapports vasculaires;
  - l'échographie hépatique en cas de suspicion de localisations secondaires;
  - l'IRM cérébrale en cas de localisations viscérales ou de signes cliniques.



Recommandations de l'ESMO

Le diagnostic doit être fondé :

- soit sur l'examen histologique d'une masse testiculaire retirée par orchidectomie inguinale ou par chirurgie conservatrice du testicule;
- soit sur la biopsie ou le dosage de β-hCG élevé sans biopsie chez un patient présentant un syndrome tumoral extratesticulaire.

L'ESMO note deux cas particuliers :

- dans les formes avancées et rapidement progressives nécessitant une chimiothérapie en urgence, le diagnostic peut être fait sur un tableau clinique typique et une élévation des marqueurs sans histologie;
- les tumeurs germinales peuvent rarement donner un tableau extratesticulaire, rétropéritonéal ou médiastinal. Dans un tiers des cas, un carcinome *in situ* est retrouvé dans le testicule, dans un autre tiers des cas, une cicatrice tumorale est retrouvée, et dans le dernier tiers, aucune anomalie testiculaire n'est retrouvée. Ces tumeurs se présentent alors comme des carcinomes indifférenciés d'origine inconnue, avec une élévation des marqueurs ou une anomalie chromosomique spécifique (augmentation du nombre de copies du chromosome i12p).

Les recommandations de l'ESMO comprennent :

- la réalisation de : NFS, ionogramme sanguin, créatininémie, enzymes hépatiques;
- le dosage des marqueurs tumoraux (alpha-fœtoprotéine, AFP; β-hCG; lactate déshydrogénase, LDH), nécessaires au diagnostic de séminome pure et à la classification UICC/IGCCCG;
- les marqueurs tumoraux doivent être dosés avant l'orchidectomie et répétés plus de 7 jours après l'orchidectomie.

Par définition :

- le séminome pur ne sécrète pas d'AFP, mais le taux de β-hCG peut parfois être élevé;
- les tumeurs présentant un niveau d'AFP élevé doivent être considérées comme non séminomateuses, même si l'histologie est en faveur d'un séminome pur.

D'après les recommandations de l'ESMO :

- l'échographie testiculaire est indispensable et doit comprendre une analyse du testicule controlatéral;
- le scanner abdomino-pelvien est indispensable;
- le scanner thoracique est nécessaire, sauf en cas de séminome de stade I;
- l'IRM cérébrale n'est nécessaire qu'en cas de pathologie avancée ou de symptômes neurologiques;
- la scintigraphie osseuse n'est nécessaire qu'en cas de symptômes rhumatologiques;
- la TEP n'est pas contributive dans les formes localisées de séminome, mais reste une option pour les stades II/III, en particulier pour définir la stratégie thérapeutique en cas de tumeur résiduelle.

G. Classification

1. Classification TNM de 2002

La pièce chirurgicale (orchidectomie et éventuellement curage) est adressée pour examen histologique. Cet examen conduit à une classification TNM en fonction de l'extension de la tumeur primitive, des adénopathies régionales et d'éventuelles métastases à distance (*tableau 160-I*).

Tableau 160-I. Classification TNM de 2002

pT : tumeur primitive	
pTx	‣ La tumeur primitive ne peut être évaluée (en l'absence d'orchidectomie)
pT0	‣ Tumeur primitive non décelable, lésion cicatricielle
pTis	‣ Tumeur intratubulaire (carcinome *in situ*)
pT1	‣ Tumeur limitée au testicule et à l'épididyme sans extension vasculaire ou lymphatique ; la tumeur peut envahir l'albuginée mais non la vaginale
pT2	‣ Tumeur limite au testicule et à l'épididyme avec extension vasculaire ou lymphatique ou tumeur avec extension au-delà de l'albuginée avec envahissement de la vaginale
pT3	‣ Extension tumorale au cordon spermatique avec ou sans extension vasculaire ou lymphatique
pT4	‣ Extension scrotale avec ou sans extension vasculaire ou lymphatique
N : adénopathies régionales	
Nx	‣ Les adénopathies régionales ne peuvent être évaluées
N0	‣ Pas d'adénopathie régionale métastatique
N1	‣ Adénopathie métastatique unique ≤ 2 cm dans sa plus grande dimension ou ≤5 adénopathies métastatiques sans qu'aucune ne dépasse 2 cm dans sa plus grande dimension
N2	‣ Adénopathie métastatique unique > 2 cm mais ≤ 5 cm dans sa plus grande dimension ou plus de 5 adénopathies métastatiques mais aucune > 5 cm ; ou extension extraganglionnaire
N3	‣ Adénopathie métastatique > 5 cm dans sa plus grande dimension
‣ Les ganglions régionaux sont les ganglions para-aortiques (périaortiques abdominaux), préaortiques, interaortocaves, précaves, paracaves, rétrocaves, rétroaortiques et le long des veines spermatiques.	
‣ Le côté n'influence pas la classification en N.	
‣ Les ganglions pelviens et inguinaux sont considérés comme régionaux en cas de chirurgie par voie scrotale ou inguinale.	
M : Métastases à distance	
Mx	‣ Les métastases ne peuvent être évaluées
M0	‣ Absence de métastase à distance
M1	‣ Métastase à distance
M1a	– Métastase ganglionnaire non régionale ou pulmonaire
M1b	– Métastase à distance autre que ganglionnaire non régionale et pulmonaire
S : Marqueurs sériques	
Sx	‣ Marqueurs non évalués
S0	‣ Marqueurs normaux
S1	‣ LDH < 1,5 X normale et hCG < 5000 et AFP < 1000
S2	‣ LDH entre 1,5 et 10 X normale ou 5000 <hCG < 50000 ou 1000 < AFP < 10000
S3	‣ LDH > 10 X normale ou hCG > 50000 ou AFP > 10000

2. Classification TNM-AJCC (*American Joint Committe on Cancer*)

Après l'intervention, le clinicien prend en compte la classification TNM et le niveau des marqueurs pour décider d'éventuels traitements complémentaires. Pour cela, la classification TNM-AJCC est la plus utilisée en oncologie, pour les décisions thérapeutiques comme pour les essais cliniques (*tableau 160-II*).

Tableau 160-II. Classification TNM-AJCC

Stade I	Tumeur localisée au testicule
IA	Absence d'invasion vasculaire ou lymphatique, absence de marqueurs
IB	Invasion vasculaire ou lymphatique, absence de marqueurs
IC	Tumeur localisée, marqueurs > N
Stade II	Métastases lombo-aortiques exclusives et marqueurs non ou peu élevés
IIA	Adénopathie de moins de 2 cm
IIB	Adénopathie de 2 à 5 cm
IIC	Adénopathie de plus de 5 cm
Stade III	Toute autre extension métastatique ganglionnaire ou viscérale
IIIA	Adénopathies non régionales, métastases pulmonaires, marqueurs pas ou peu élevés
IIIB	Adénopathies non régionales, métastases pulmonaires, marqueurs moyennement élevés
IIIC	Marqueurs très élevés et/ou métastases viscérales autres que pulmonaires

H. Diagnostic différentiel (*tableau 160-III*)

1. Orchite ITEM 89

L'orchite réalise un tableau de grosses bourses inflammatoires et douloureuses dans un contexte fébrile.

2. Torsion de testicule ITEM 272

La torsion du testicule provoque une douleur scrotale brutale, sans fièvre ; les testicules sont difficilement palpables, une échographie et une exploration chirurgicale doivent être réalisées au moindre doute.

3. Hématocèle de la vaginale

L'hématocèle de la vaginale fait suite à un traumatisme scrotal important. Le patient présente une masse testiculaire douloureuse spontanément ou à la palpation.

Tableau 160-III. Diagnostic différentiel

Diagnostic	Contexte	Examen testiculaire	Examens complémentaires
Orchite	Fièvre	Grosses bourses aiguës	Échographie +++ Toute tumeur testiculaire doit être considérée comme suspecte de malignité jusqu'à preuve histologique du contraire
Hématocèle de la vaginale	Traumatisme scrotal important	Masse douloureuse	
Torsion	Douleur aiguë	Grosses bourses aiguës	
Cancer du testicule	Altération de l'état général, gynécomastie	Masse indolore	

V. PRONOSTIC

A. Facteurs de mauvais pronostic des formes localisées (stade I)

- Séminome : tumeur > 4 cm, envahissement du rete testis.
- Tumeur non séminomateuse : envahissement vasculaire ou lymphatique, présence de carcinome embryonnaire, absence de tératome.

B. Classification pronostique des formes métastatiques : classification IGCCCG (*International Germ Cell Cancer Collaborative Group*)

- Prendre en compte trois facteurs pour les tumeurs germinales non séminomateuses (*tableau 160-IV*) :
  - la localisation initiale de la tumeur germinale ;
  - la localisation des métastases ;
  - la valeur des marqueurs tumoraux (AFP, hCG et LDH).
- Pour les séminomes : dépend uniquement de la localisation des métastases

Tableau 160-IV. Classification IGCCCG

	TGNS	Séminomes
Bon pronostic	• Primitif testiculaire ou rétropéritonéal • Pas de métastase viscérale extrapulmonaire • AFP < 1 000 ng/mL et hCG < 5 000UI/L et LDH < 1,5 × N	• Tous sites initiaux • **Et** pas de métastases viscérales non pulmonaires • **Et** AFP normale*
Pronostic intermédiaire	• Primitif testiculaire ou rétropéritonéal • Pas de métastase viscérale extrapulmonaire – • Marqueurs (1 seul) : – AFP ≥ 1 000 et ≤ 10 000 ng/mL – hCG ≤ 5 000 et ≤ 50 000 UI/mL – LDH ≥ 1,5 × N et ≤ 10 × N	• Tous sites initiaux • **Et** présence de métastases viscérales non pulmonaires • **Et** AFP normale*
Pronostic défavorable	• Primitif médiastinal ou • Métastase(s) viscérale(s) extrapulmonaire(s) ou • AFP > 10 000 ng/mL ou hCG >50 000 UI/mL ou LDH >10 × N	

* Éventuellement élévation hCG totale. TGNS, tumeurs germinales non séminomateuses.

C. Taux de guérison selon la classification TNM (*tableau 160-V*)

- Survie globale de l'ordre de 75 % à 5 ans.
- Les rechutes interviennent essentiellement dans le rétropéritoine lors des deux premières années, dans les 5 ans pour les séminomes.

Tableau 160-V. Taux de guérison selon la TNM

Stade	T	N	M	Taux de guérison à 5 ans	
				Séminome	TGNS
Stade IA	T1	N0	M0	100 %	> 95 %
Stade IB	T2–T4	N0	M0		
Stade IIA	T1–T4	N1	M0	90–100 % 80–90 %	> 80 % Bon : 80–100 % Mvs : 50–60 %
Stade IIB	T1–T4	N2	M0		
Stade IIB	T1–T4	N3	M0		
Stade III	T1–T4	N0–N3	M1	60 %	Bon : 80–100 % Mvs : 40–60 %

TGNS, tumeurs germianles non séminomateuses.

VI. PRINCIPES DU TRAITEMENT ITEM 141

A. Chirurgie initiale

- L'orchidectomie unilatérale est le premier temps de tout traitement d'une tumeur testiculaire.
- Le patient doit être prévenu du geste opératoire et de ses conséquences.
- Après l'orchidectomie, le traitement dépend des résultats de l'anatomopathologie, du bilan d'extension et des marqueurs sériques.

B. Séminomes purs

1. Stade I

Option : surveillance rapprochée armée, chimiothérapie par carboplatine ou radiothérapie externe sur les ganglions lombo-aortiques.

2. Stades IIa, IIb

Standard : radiothérapie externe sur les ganglions lombo-aortiques, iliaques primitifs bilatéraux, iliaques externes homolatéraux.

3. Stades IIc, III

- Standard : chimiothérapie par BEP (bléomycine, étoposide, platine) après réalisation d'explorations fonctionnelles respiratoires.
- En cas de masses résiduelles après chimiothérapie : scanner, TEP, puis chirurgie des masses résiduelles.

C. Tumeurs non séminomateuses

1. Stade I

- En cas de facteurs pronostiques défavorables sur la pièce d'orchidectomie, options : chimiothérapie par BEP, curage lombo-aortique unilatéral.
- En cas d'absence de facteurs défavorables sur la pièce d'orchidectomie, options : curage lombo-aortique unilatéral ou surveillance.

2. Stades II ou III

- En cas de bon pronostic, standard : chimiothérapie par BEP après réalisation d'explorations fonctionnelles respiratoires.
- En cas de pronostic intermédiaire ou mauvais, standard : chimiothérapie par BEP.
- En cas de masses résiduelles après chimiothérapie, options : scanner, TEP, puis chirurgie des masses résiduelles.



Traitements recommandés par l'Association française d'urologie

1. Conservation du sperme (au moins 2 prélèvements, dont 1 avant l'orchidectomie.
2. Traitement local :

- règle : orchidectomie par voie inguinale ;
- si tumeur sur testicule unique, chirurgie partielle envisageable ;
- si néoplasie intratubulaire périphérique, radiothérapie scrotale.

3. Traitement complémentaire :
- si séminome pur :
  – pT1 à T4, N0, M0 : radiothérapie 20 Gy lombo-aortique exclusif OU surveillance active OU 1 cycle de carboplatine,
  – pT1 à T4, N1 ou N2, M0 : radiothérapie 25 Gy lombo-aortique avec surdosage sur les aires ganglionnaires suspectes,
  – pT1 à T4, N3, M1a ou M1b : chimiothérapie (3 BEP ou 4 EP), réévaluation scannographique à 4 semaines, chirurgie si masses résiduelles > 3 cm fixant au PET-scan ;
- si tumeur non séminomateuse :
  – pT1 à T4, N0, M0 à marqueurs normalisés et à bas risque (absence d'envahissement vasculaire ou lymphatique) : surveillance ou curage rétropéritonéal,
  – pT1 à T4, N0, M0 à marqueurs normalisés et à haut risque (envahissement vasculaire ou lymphatique) : surveillance ou chimiothérapie (2 BEP),
  – pT1 à T4, N+ ou M+ de pronostic IGCCCG bon : chimiothérapie (3 BEP),
  – pT1 à T4, N+ ou M+ de pronostic IGCCCG mauvais ou intermédiaire : chimiothérapie (4 BEP).

VII. SURVEILLANCE ITEM 142

A. Effets secondaires des traitements

1. Effets secondaires de la chimiothérapie

- Bléomycine : toxicité pulmonaire (fibrose).
- Étoposide : toxicité hématologique (cytopénies).
- Platine : toxicité rénale (insuffisance rénale aiguë), neurologique (polynévrite et ototoxicité) et hématologique (cytopénies).
- Toutes ces molécules induisent des troubles de la fertilité.

2. Effets secondaires de la radiothérapie

- Fibrose rétropéritonéale, atteinte digestive (rectite, grêle radique).
- Tumeurs induites : sarcomes, leucémie.
- Troubles de la fertilité.

3. Effets secondaires de la chirurgie

- Orchidectomie : peu de risque chirurgical.
- Curage lombo-aortique : risque de troubles de l'éjaculation postopératoires.

B. Surveillance

- Rythme : tous les 2 mois pendant 1 an, puis tous les 3 à 6 mois pendant 4 ans, puis annuelle.
- Durée : surveillance à vie.
- Examen clinique : palpation testicule controlatéral, palpation abdominale, aires ganglionnaires, examen neurologique (cisplatine), acuité auditive (cisplatine).
- Marqueurs : β-hCG, AFP et LDH.
- Scanner thoraco-abdomino-pelvien.
- Spermogramme à trois mois.

■ **Information du patient atteint d'un cancer du testicule, points spécifiques concernant la sexualité et la fertilité** :

- sexualité :
  - troubles de l'érection : absents, sauf en cas d'atteinte bilatérale ou de testicule pathologique sous-jacent (unique, atrophique). Un traitement substitutif doit alors être proposé,
  - troubles de l'éjaculation : éjaculation rétrograde potentiellement définitive après curage lombo-aortique. Ces troubles justifient la conservation du sperme,
  - rapports protégés pendant 1 an après la fin de la chimiothérapie ;
- fertilité :
  - troubles de fertilité possibles sous chimiothérapie,
  - troubles de fertilité « mécaniques » liés aux éjaculations rétrogrades,
  - conservation du sperme en CECOS systématique, après réalisation des sérologies usuelles (VIH, HTLV, CMV, VHB, VHC, syphilis) et accord du patient ;
- CECOS :
  - le sperme est recueilli par masturbation au laboratoire, après une période d'abstinence de 3 à 5 jours,
  - au moins deux prélèvements sont réalisés,
  - le sperme est mélangé à un milieu cryoprotecteur avant d'être conditionné en paillettes de 0,25 ml,
  - le sperme est ensuite conservé dans l'azote liquide à –196 °C,
  - une fois congelé, le sperme peut être conservé plus de 10 ans sans altération de son pouvoir fécondant,
  - le CECOS contacte le patient chaque année pour connaître son avis sur la poursuite de la conservation,
  - les chances d'obtenir une grossesse dépendent des caractéristiques du sperme au moment de sa congélation et de la technique d'assistance médicale à la procréation utilisée.

Fiche **Dernier tour**

Tumeurs du testicule

Épidémiologie

- Cancers rares : 1 % des cancers de l'homme.
- Cancers fréquents chez l'adulte jeune : 30 % des cancers entre 20 et 35 ans.

Facteurs de risque

- Cryptorchidie.
- Ectopie testiculaire.
- Atrophie testiculaire post-infectieuse (oreillons).
- Atrophie testiculaire post-traumatique.
- Cancer du testicule controlatéral.
- Formes familiales.
- L'abaissement testiculaire, corrigeant cryptorchidie ou ectopie, n'élimine pas le risque de développement d'un cancer.

Anatomopathologie

Tumeurs germinales (90 %)

Séminome pur (40 % des tumeurs germinales)

- Séminome pur éventuellement associé à des cellules syncitiotrophoblastiques.
- Séminome anaplasique.
- Séminome spermatocytaire.
- Marqueurs sériques (AFP, β-hCG) négatifs.

Tumeurs non séminomateuses (60 % des tumeurs germinales)

- Carcinome embryonnaire, produisant de l'AFP et de la β-hCG.
- Tumeur vitelline, produisant de l'AFP.
- Choriocarcinome, produisant de la β-hCG.
- Tératome : chez l'enfant, ils sont purs, matures et bénins ; chez l'adulte, ils sont mixtes, immatures et malins.
- Plusieurs types cellulaires sont le plus souvent associés dans une même tumeur.
- Marqueurs sériques élevés selon l'histologie tumorale.

Tumeurs non germinales (10 %)

- Spécifique du testicule : tumeur à cellules de Leydig, de Sertoli, carcinoïde testiculaire, gonadoblastome, mésothéliome malin.
- Non spécifique du testicule : lymphome malin primitif ou secondaire, sarcome, métastases d'origine pulmonaire, digestive, prostatique, rénale ou vésicale, hémangiome.

Examen clinique

- Grosses bourses le plus souvent : tumeur dure, indolore, irrégulière, déformant le testicule.
- Bourses aiguës (torsion, hémorragie intratumorale), douleurs lombaires (extension lymphatique rétropéritonéale), manifestation endocriniennes (gynécomastie et baisse de la libido) sont possibles.
- **Toute tuméfaction dure du testicule est un cancer jusqu'à preuve histologique du contraire** O.

Diagnostic

- Échographie scrotale : image hypoéchogène intratesticulaire évocatrice de cancer.
- **L'échographie scrotale n'évite pas l'exploration chirurgicale** O.
- Exploration chirurgicale.

Fiche Dernier tour

■ **Tout patient présentant une tumeur testiculaire doit faire l'objet d'une orchidectomie unilatérale par voie inguinale, afin d'obtenir un diagnostic histologique** 0.
■ **Le patient doit être prévenu du principe de l'intervention et de ses conséquences exactes** 0.
■ **La ponction à l'aiguille, la biopsie chirurgicale et l'abord scrotal direct sont strictement contre-indiqués** 0.
■ **L'orchidectomie doit être précédée du dosage des marqueurs tumoraux** 0 **pour éviter tout faux négatif postopératoire, et du prélèvement de sperme** 0 **pour cryoconservation dans un centre d'étude et de conservation des ovocytes et du sperme (CECOS)**.

Bilan d'extension

■ Loco-régionale : palpation testiculaire ; échographie scrotale.
■ Générale : scanner thoraco-abdomino-pelvien systématique, sans puis avec injection de produit de contraste et scanner (ou mieux IRM) cérébral si métastases sus-diaphragmatiques.

Principes du traitement

■ **Chirurgie initiale** : orchidectomie unilatérale chez un patient prévenu.
■ **Séminomes purs** :
– stade I : radiothérapie externe sur les ganglions lombo-aortiques ou surveillance rapprochée seule ou chimiothérapie par carboplatine (1 cycle) ;
– stades IIa, IIb : radiothérapie externe sur les ganglions lombo-aortiques, iliaques primitifs bilatéraux, iliaques externes homolatéraux ;
– stades IIc, III : chimiothérapie par BEP (bléomycine, étoposide, platine). En cas de masses résiduelles après chimiothérapie : scanner, TEP, puis chirurgie des masses résiduelles.
■ **Tumeurs non séminomateuses** :
– stade I et facteurs pronostiques défavorables sur la pièce d'orchidectomie, options : curage lombo-aortique unilatéral ou chimiothérapie par BEP ;
– stade I et absence de facteurs défavorables sur la pièce d'orchidectomie, options : curage lombo-aortique unilatéral ou surveillance ;
– stades II ou III et bon pronostic, standard : chimiothérapie par BEP. En cas de masses résiduelles après chimiothérapie, options : scanner, TEP, puis chirurgie des masses résiduelles.

This page intentionally left blank

Liste des abréviations autorisées aux ECN*

ACE	antigène carcino-embryonnaire
ACTH	*adrenocorticotropic hormone* (corticotrophine, hormone corticotrope hypophysaire)
ADH	*antidiuretic hormone* (hormone antidiurétique, vasopressine)
ADN	acide désoxyribonucléique
AINS	anti-inflammatoire non stéroïdien
ALAT	alanine aminotransferase (TGP)
ALD	affection de longue durée
AMM	autorisation de mise sur le marché
AMP	adénosinemonophate
AMPc	AMP cyclique
ANCA	*antineutrophylic cytoplasmic antibody* (anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires)
APGAR	*american pediatric groos assessment record*
APUD	*amine precursor uptake and decarboxylation* (groupe de cellules captant et décarboxylant des précurseurs d'amines)
ARN	acide ribonucléique
ARNm	ARN messager
ASA	classification du risque opératoire de l'*American Society of Anesthesiologist*
ASAT	aspartate aminotransférase (TGO)
ASLO	antistreptolysine O
ATP	adénosine triphosphate
AVC	accident vasculaire cérébral
aVf, aVL, aVr	dérivations électro-graphiques unipolaires
AVK	antivitamine K
BCG	bacille de Calmette et Guérin
BK	bacille de Koch
BPCO	bronchopneumopathie chronique obstructive
CCMH	concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine
CEC	circulation extracorporelle
CGMH	concentration globulaire moyenne en hémoglobine
CIVD	coagulation intravasculaire disséminée
CK	créatine kinase
CMV	cytomégalovirus
CO	monoxyde de carbone
CO_2	dioxyde de carbone
CPK	créatine phosphokinase
CPK-BB	créatine phosphokinase iso-enzyme BB
CPK-MB	créatine phosphokinase iso-enzyme MB
CPK-MM	créatine phosphokinase iso-enzyme MM
CRH	*corticotropin releasing hormone* (hormone de libération de l'hormone corticotrope)
CRP	*C-reactive protein* (protéine C-réactive)
DCI	dénomination commune internationale

* Liste revue par le Conseil Scientifique de Médecine du CNCI le 16/12/2004.

DHEA déhydroépiandrostérone
DOPA dihydroxyphénylalanine
EBNA *Epstein-Barr nuclear antigen*
EBV *Epstein-Barr virus*
ECBU examen cytobactériologique des urines
ECG électrocardiogramme
ECHO virus *enteric cytopathogenic human orphan virus*
EEG électroencéphalogramme
EFR épreuve fonctionnelle respiratoire
ELISA *enzyme-linked immunosorbent assay*
EMG électromyographie
FiO_2 fraction inspirée d'oxygène
FSH *follicle stimulating hormone* (hormone folliculostimulante)
gamma-GT gamma-glutamy-transférase
GB globule blanc
GH *growth hormone* (hormone somatotrope, hormone de croissance)
GH-RH *GH-releasing hormone* (hormone activatrice de l'hormone de croissance)
GR globule rouge
GVH *graft versus host* (réaction du greffon contre l'hôte)
Hb hémoglobine
HbA1c hémoglobine glyquée
HbO_2 oxyhémoglobine
HBPM héparine de bas poids moléculaire
HCG *human chorionic gonadotrophin* (gonadotrophine chorionique)
HDL *high density lipoproteins* (lipoprotéines de haute densité)
HELLP *hemolysis + elevated liver enzymes + low platelets*
HLA *human leucocyte antigen* (antigène d'histocompatibilité)
HPV *human papillomavirus*
HTLV *human T cell leukemia/ lymphoma virus* (virus humain T lymphotropique)
IDR intradermoréaction
IEC inhibiteur de l'enzyme de conversion
Ig immunoglobulines
IGF *insulin-like growth factor* (somatomédine)
IMAO inhibiteur de la monoamine oxydase
INR *international normalized ratio*
IRM imagerie par résonance magnétique
IST infection sexuellement transmissible
ITT incapacité temporaire totale
IV intraveineuse
LCR liquide céphalorachidien
LDH lactate déshydrogénase
LDL *low density lipoprotein* (lipoprotéine de faible densité)
LH *luteinizing hormone* (hormone lutéinisante)
LHRH *luteinizing hormone releasing hormone* (gonadolibérine)
MALT *mucosa-associated lymphoid tissue* (tissu lymphoïde associé aux muqueuses)
MNI mononucléose infectieuse
NFS numération-formule sanguine
NK *natural killer* (lymphocyte)
OAP œdème aigu du poumon
OMS Organisation mondiale de la Santé
ORL oto-rhino-laryngologie
PAN périartérite noueuse
PaO_2 pression artérielle partielle en oxygène
$PaCO_2$ pression artérielle partielle en dioxyde de carbone
PCR *polymerase chain reaction*

PDF	produits de dégradation de la fibrine
PDGF	*platelet-derived growth factor* (facteur de croissance des plaquettes)
PMI	protection maternelle et infantile
PNB	polynucléaires basophiles
PNE	polynucléaires éosinophiles
PNN	polynucléaires neutrophiles
PSA	*prostatic specific antigen*
QI	quotient intellectuel
QRS	complexe QRS
QSP	quantité suffisante pour
QT	segment QT
RAST	*radio-allergo-sorbent test* (dosage radio-immunologique des IgE spécifiques d'un allergène)
Rh	rhésus
RMN	résonance magnétique nucléaire
SIDA	syndrome d'immunodéficience acquise
SRAS	syndrome respiratoire aigu sévère
T3	triiodothyronine
T4	thyroxine, tétraiodothyronine
TCA	temps de céphaline activée
TCK	temps de céphaline kaolin
TCMH	teneur corpusculaire moyenne en hémoglobine
TDM	tomodensitométrie
TEP	tomographie par émission de positon
TGMH	teneur globulaire moyenne en hémoglobine
TGO	transaminase glutamo-oxaloacétique
TGP	transaminase glutamo-pyruvique
TNM	classification *tumor nodes metastasis* (tumeur primitive, adénopathies régionales, métastases)
TP	taux de prothrombine
TPHA	*Treponema pallidum haemagglutination assay*
TRH	*thyrotropin releasing hormone* (protiréline)
TSH	*thyroid stimulating hormone* (thyréostimuline)
UI	unité internationale
UIV	urographie intraveineuse
VDRL	*veneral disease research laboratory* (réaction d'agglutination syphilitique)
VEMS	volume expiratoire maximum par seconde
VGM	volume globulaire moyen
VIH	virus de l'immunodéficience humaine (HIV, virus du SIDA)
VLDL	*very low density lipoproteins* (lipoprotéines de très faible densité)
VS	vitesse de sédimentation

This page intentionally left blank

Index

S

T

U





This page intentionally left blank

Cahier couleurs

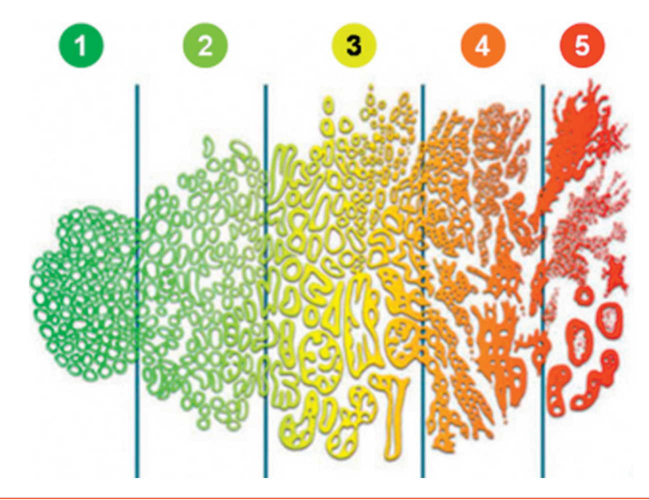


Fig. 156-2. Score de Gleason.
Adapté de Gleason DF. The Veteran's Administration Cooperative Urologic Research Group : histologic grading and clinical staging of prostatic carcinoma. In Tannenbaum M (ed.), *Urologic Pathology : The Prostate*. Lea and Febiger, Philadelphia, 1977; 171–198.

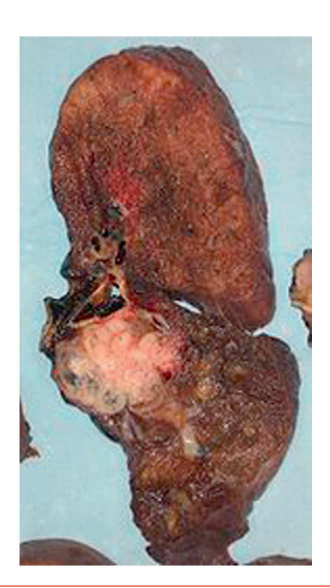


Fig. 157-1. Pièce de pneumonectomie gauche montrant un cancer proximal.

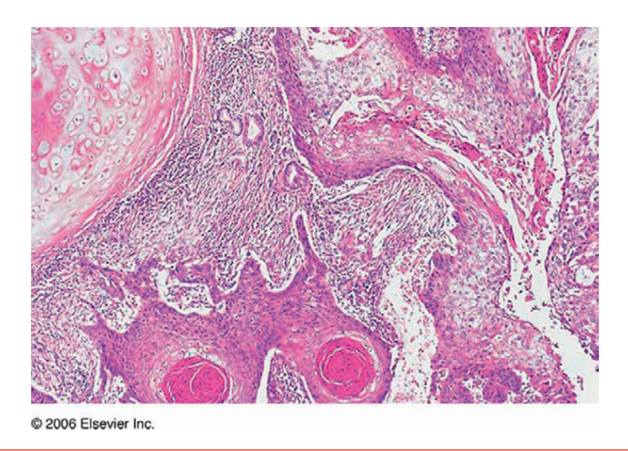


Fig. 157-2. Carcinome épidermoïde moyennement différencié présentant des plages kératinisées.

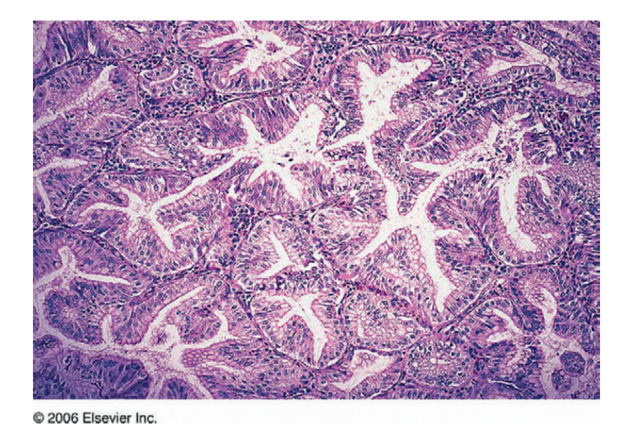


Fig. 157-3. Adénocarcinome présentant une architecture glandulaire

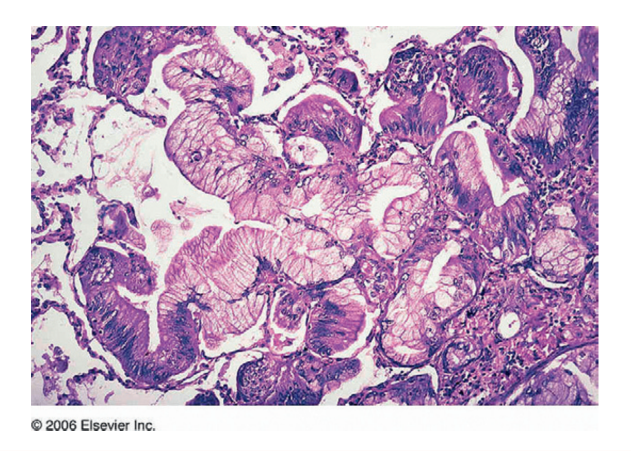


Fig. 157-4. Carcinome bronchiolo-alvéolaire avec cellules paraseptales produisant de la mucine.

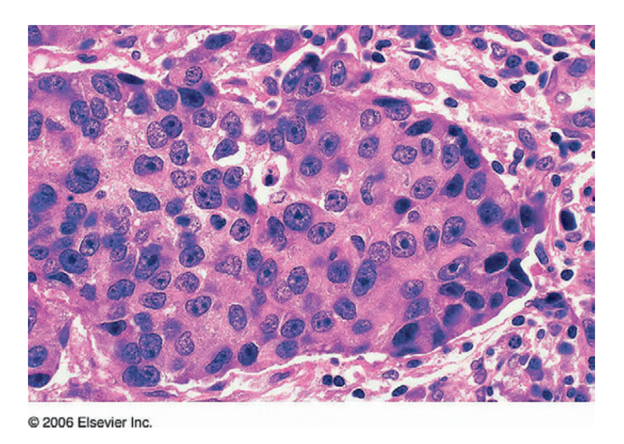


Fig. 157-5. Carcinome indifférencié à grandes cellules.

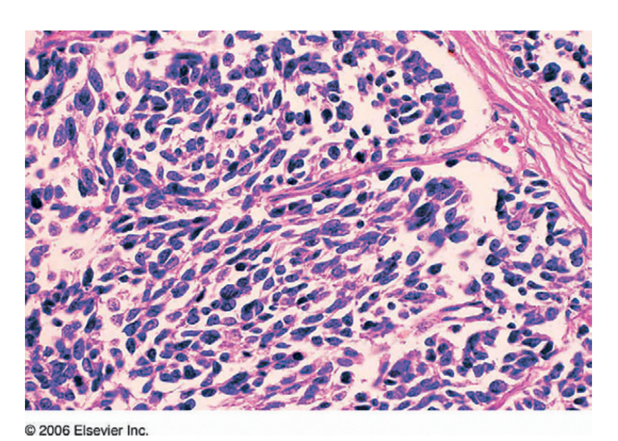


Fig. 157-6. Carcinome à petites cellules.



Fig. 158-1. Échographie rénale couplée au Doppler artériel retrouvant une masse rénale gauche hypervasculaire.



Fig. 160-1. Pièce d'orchidectomie gauche comprenant une tumeur germinale mixte.

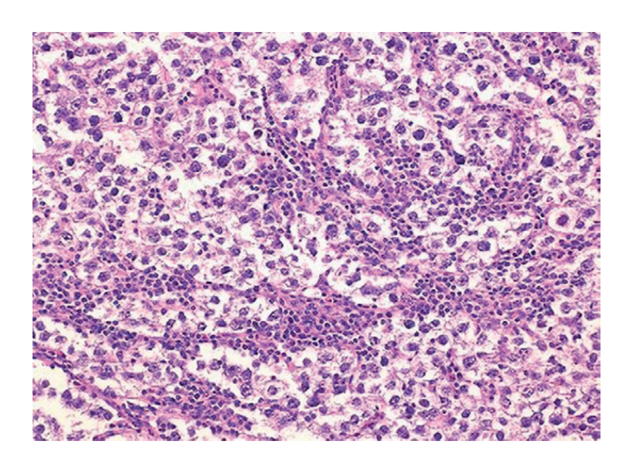


Fig. 160-2. Cellules séminomateuses à cytoplasme clair, entourées de travées fibreuses contenant des lymphocytes.

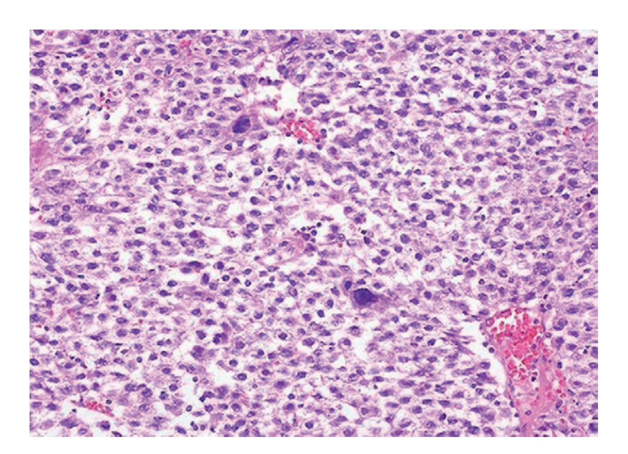


Fig. 160-3. Séminome comprenant deux cellules syncitiotrophoblastiques géantes, parfois responsables d'une augmentation modérée des βhCG.

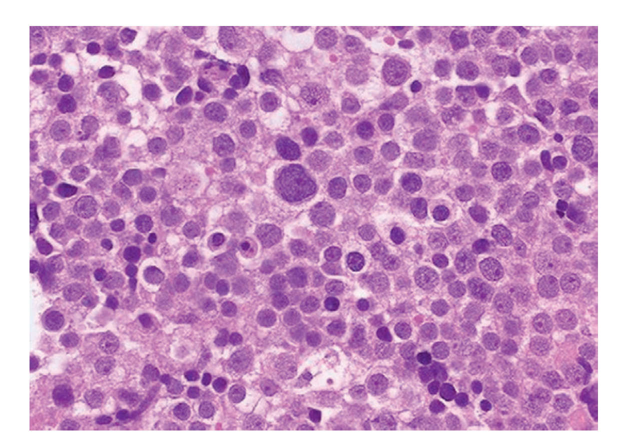


Fig. 160-4. Infiltration tumorale diffuse par des cellules de séminome spermatocytaire, présentant une chromatine filamenteuse et un nucléole marqué.

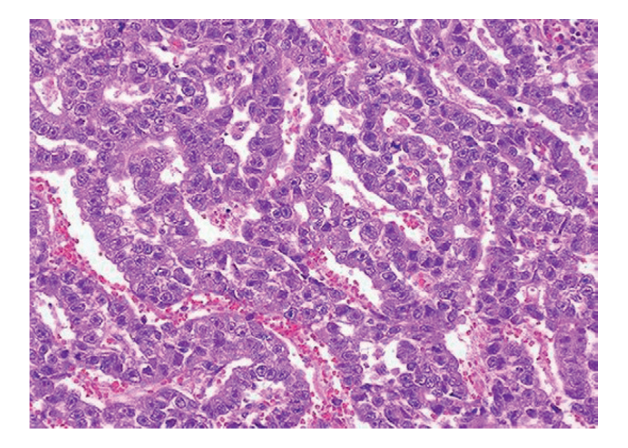


Fig. 160-5. Carcinome embryonnaire, souvent retrouvé dans des tumeurs mixtes. Les cellules tumorales présentent un arrangement tubulaire ou glandulaire, un noyau vésiculaire et un nucléole marqué.

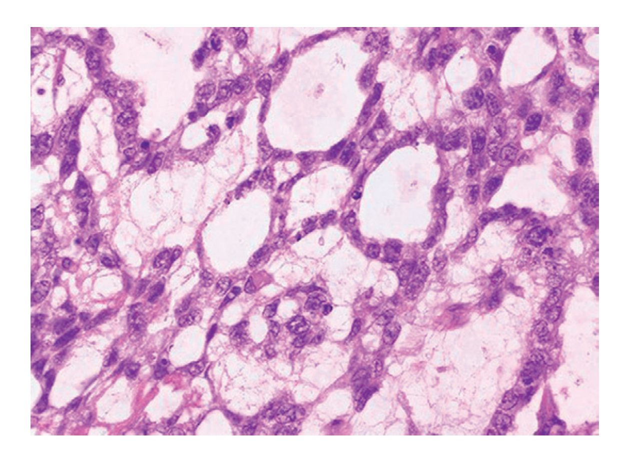


Fig. 160-6. Tumeur vitelline à architecture microkystique, contenant du matériel myxoïde dans les espaces kystiques, donnant à la tumeur un aspect gélatineux à la coupe.

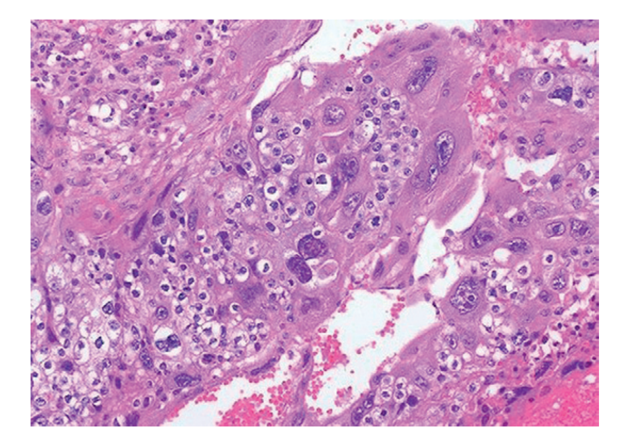


Fig. 160-7. Choriocarcinome, souvent retrouvé dans des tumeurs mixtes, et présentant des cellules polygonales à cytoplasme clair (cytotrophoblastes) et des grandes cellules multinucléées (syncytiotrophoblastes).

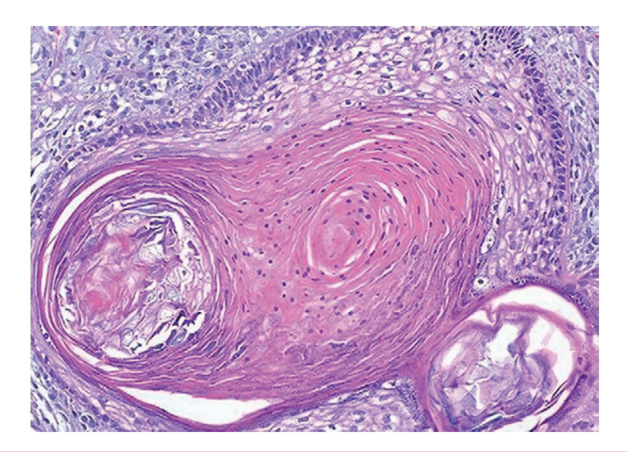


Fig. 160-8. Tératome mature à différenciation cutanée, avec épithélium squameux.

Les figures 157-1 à 160-8 sont tirées de www.pathconsultddx.com, édité par Elsevier.